

TRATAMIENTO NUTRICIO EN PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO

Carolina Jiménez Flores¹, Virginia R. Martínez Roque^{1,2}, Martha Elba Gutiérrez Vargas¹

¹ División de CBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

² Departamento de Nutrición, Instituto Nacional de Cancerología

ABSTRACT •

Medical treatment side effects in patients with cervical cancer -radiotherapy and chemoradiation- inhibit the appropriate energy consumption in relation to the acute or chronic symptomatology. The main effects take place direct in the gastrointestinal tract, occasioned damage in the intestinal mucous and change in the motility and absorption of the nutrients. One of the primary objectives of nutritional treatment is promote the mucous regeneration to prevent, correct and rehabilitate the gastrointestinal function in patients irradiated in abdomen and pelvis or with toxicity for chemotherapy. At present, there are many studies in the clinical nutrition area to asses the functioning of some nutrients and components of the foods (glutamine, arginine, zinc, prebiotics, probiotics, fatty acids and antioxidants) which help to maintain the integrity of the colon and the small bowel in patients who suffer constant aggressions in the digestive tract.

Key words: *radioteraphy, quimioteraphy, gastrointestinal toxicity, intestinal mucous.*

RESUMEN •

LOS EFECTOS SECUNDARIOS del tratamiento médico en pacientes con cáncer cervicouterino —radioterapia y quimiorradiación— impiden el mantenimiento de un consumo energético adecuado en relación con la sintomatología aguda o crónica. Los principales efectos se manifiestan en el tracto gastrointestinal, ocasionando daño en la mucosa intestinal y alteraciones en la motilidad y absorción de los nutrimentos. Uno de los objetivos primarios del tratamiento nutricional es promover la regeneración de la mucosa para la prevención, corrección y rehabilitación de la función gastrointestinal en pacientes irradiadas en abdomen y pelvis o con toxicidad por quimioterapia. Actualmente, en el área de nutrición clínica se estudian algunos nutrimentos y componentes de los alimentos (glutamina, arginina, zinc, prebióticos, probióticos, ácidos grasos y antioxidantes) que ayudan a mantener la integridad del colon y del intestino delgado en pacientes que sufren agresiones constantes en el tracto digestivo.

Palabras clave: radioterapia, quimioterapia, toxicidad gastrointestinal, mucosa intestinal

Correspondencia:

Carolina Jiménez Flores

Universidad Autónoma Metropolitana-X.
División de Ciencias Biológicas y de la Salud.
Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa
Quietud C.P. 04960, México, D.F.
e-Mail: ln_carolinajimenez@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN •

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa la segunda causa de mortalidad en la población femenina a nivel mundial. Este tumor representa más del 24% de todas las neoplasias malignas registradas en México, lo que la convierte en uno de los problemas de salud más importantes en México (1). En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de CaCu, de los cuales 5 777 (46%) terminaron en decesos. Fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer —la mayoría entre 40 y 50 años (2), y ocupó el 16.6% del total del porcentaje de otras neoplasias.

Los problemas nutricionales en pacientes con CaCu se centran en la disfunción gastrointestinal y dependiendo del tipo de procedimiento médico, las consecuencias pueden ser diversas.

SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA •

La radioterapia (RT) desempeña un papel fundamental en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, tiene limitaciones clínicas debido a sus efectos nocivos, principalmente el daño a los tejidos normales. Cuando se aplica en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, el ileon terminal, colon sigmoideo y el recto son los sitios que resultan dañados con mayor frecuencia, mientras que el yeyuno y el ileon proximal rara vez se encuentran implicados (3). Las células más sensibles a la radiación están situadas en el fondo de las criptas del intestino delgado (sobre las células de Payet) (4).

Ahora bien, los síntomas gastrointestinales agudos incluyen dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, enteritis aguda, estreñimiento, colitis, proctitis, malabsorción, cistitis, entre otros. De forma crónica, puede causar diarrea, mala absorción, enterocolitis, úlceras, estenosis, proctitis, fistulas y cuadros suboclusivos. Estos síntomas se presentan durante un periodo de tres meses, pero los que persisten son considerados efectos tóxicos retardados (5, 6,7). Las complicaciones ocurren a dosis de 45 a 50 Gy (8).

Aunque a menudo se asume que la diarrea causada por la RT pélvica es resultado de la lesión rectal, el daño al intestino delgado también es un factor importante. Algunos estudios han establecido que el volumen de intestino delgado irradiado se asocia a riesgo de diarrea (9). Las causas de la diarrea por radiación incluyen: crecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, grasas e hidratos de carbono, disminución de las enzimas del borde en cepillo, enfermedad diverticular, sepsis, proctitis, factores psicológicos, entre otros (3,10).

Las fistulas y la enteritis por radiación ocasionan el deterioro del estado nutricional de los pacientes debido a alteraciones en la absorción de nutrientes, disminución del consumo de alimentos, pérdida de proteína, hipercatabolismo y riesgo de sepsis (11,8). La proctitis crónica por radiación ocurre meses o años después de la exposición a la radiación inicial con un promedio de aproximadamente 8-12 meses. Sus síntomas incluyen diarrea, sangrado rectal y urgencia fecal (12).

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA •

Como tratamiento estándar, la quimiorradiación con cisplatino ha sido utilizada en el cáncer cervical. Sin embargo, la toxicidad hematológica y gastrointestinal también es mayor en el grupo de quimioterapia y radioterapia concomitante. Los quimioterápicos más utilizados para el tratamiento de CaCu son hidroxiurea, cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), carboplatino, oxaliplatino, mitomicina C, epirrubina, topotecan e irinotecan (CPT-11), entre otros (13).

La diarrea tiene un efecto colateral asociado con una variedad de agentes quimioterapéuticos, particularmente con 5-FU e irinotecan (CPT-11), y radiación abdominal o pélvica. Las consecuencias de la diarrea pueden resultar en disminución de la dosis o interrupción de la terapia, con efectos clínicos negativos (14).

El CPT-11 se utiliza en pacientes con cáncer cervical, como agente único o en combinación con cisplatino en el cáncer recurrente o metastático (13). Stringer y Cols., realizaron un estudio en ratas que recibieron CPT-11. Encontraron que el CPT-11 ocasionó diarrea e incrementó la microflora del estómago, yeyuno y colon, lo cual coincide con el desarrollo de diarrea y, consecuentemente, favorece la aparición de diversos géneros de bacterias (15).

ESTADO DE NUTRICIÓN EN PACIENTES CON CACU.

La evaluación nutricia del paciente oncológico incluye el seguimiento de parámetros bioquímicos como albúmina, prealbúmina, transferrina, cuenta total de linfocitos, excreción urinaria de creatinina, BUN, pruebas de función renal y hepática. (16). Una pérdida de peso > 5% en un mes o ≥ 10% en seis meses, albúmina menor de 3.2 g/dl y linfocitos totales menores a 3 000/mm³, puede significar riesgo creciente de complicaciones postoperatorias (17).

Santoso y cols (2004) realizaron un estudio en 67 pacientes con cáncer ginecológico (58% cervicales) con el objetivo de evaluar su estado nutricional. Se utilizaron dos tipos de evaluaciones: Índice de Riesgo Nutricional (IRN) y la Evaluación Global Subjetiva (SGA). Se encontró un alto nivel de concordancia entre las dos evaluaciones (95% CI 0.67-0.92). De acuerdo con el índice de masa corporal (IMC), 9% de los pacientes se clasificó con peso bajo, 37% con peso normal, y 53.7% con obesidad. Con IRN se encontró que 54% de la población estaba desnutrida, por lo cual se sugirió que este grupo de pacientes está más subalimentado que la población en general. También se demostró una correlación positiva entre la desnutrición y la duración de la estancia hospitalaria, independiente de la edad, grado de metástasis y sitios del cáncer (18).

De la Maza y cols (2001) observaron diarrea, dolor abdominal y náusea como síntomas predominantes en 15 mujeres con CaCu que recibían tratamiento con RT. La permeabilidad intestinal aumentó, el tiempo de tránsito intestinal disminu-

uyó y las velocidades presentaban hipertrofia. Encontraron pérdida de peso a expensas de masa magra; la circunferencia de brazo y la grasa corporal disminuyeron en la mayoría de los pacientes (3). Posteriormente, este mismo grupo realizó el seguimiento de las mismas pacientes después de 2 años y encontraron un aumento significativo en el IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura; el compartimento magro disminuyó perceptiblemente y el gasto energético en reposo descendió en paralelo. La hemoglobina y las proteínas totales incrementaron. Se incrementó el consumo de energía, proteína y grasa; sin embargo, no se recuperó el tejido magro ni la fuerza muscular. Nueve pacientes continuaron con sintomatología gastrointestinal (diarrea y estreñimiento) (8).

TRATAMIENTO NUTRICIO.

Las siguientes intervenciones dietéticas son las más comunes durante radioterapia pélvica para la disminución de diarrea: 1) dietas con bajo contenido en grasa (20-40 g/día) con o sin la suplementación de triglicéridos de cadena media; 2) restricción de lactosa; 3) dieta con bajo aporte de fibra insoluble o baja en residuo; 4) administración de probióticos, 80 ml, 3 veces al día; 5) empleo de enzimas pancreáticas, 5) uso de dieta elemental; 6) empleo de nutrición enteral y/o parenteral; 7) terapia con la inclusión de vitamina A, E, C y magnesio (19).

Si se emplea alimentación enteral, las vías de acceso más utilizadas son sondas nasogástricas, nasoduodenales o nasoyeyunales, y puede optarse por alimentación continua o por goteo cíclico. La velocidad de inicio puede variar de 25-30 ml/h, en el yeyuno es recomendable iniciar con velocidades más bajas (10 ml/h) y diluir la fórmula para obtener una fórmula hipotónica; las tasas pueden aumentarse a tolerancia, hasta alcanzar las necesidades calóricas establecidas. La alimentación por bolo puede ofrecerse varias veces (3-6 veces); de 250 a 500 ml en un lapso de 10 a 15 minutos (23).

La presencia de diarrea es determinante para elegir el tipo de fórmula, disminuir la velocidad del goteo o realizar la dilución de la misma. Fórmulas inmunomoduladoras, con proteínas hidrolizadas, con baja osmolaridad, alta densidad energética, ricas en glutamina, arginina y ácidos grasos omega-3, son la mejor opción para el tratamiento en pacientes con enteritis crónica.

La nutrición parenteral puede indicarse en determinados casos de toxicidad por radioterapia pélvica y quimioterapia; los más concretos son náusea y vomito incontrolables, diarrea/mala absorción grave y fístulas gastrointestinales. Si se determina que la nutrición parenteral es eficaz, los dos sitios para acceso venoso son centrales y periféricos (20). Las fórmulas de nutrición parenteral deben adaptarse a la situación clínica y a las necesidades nutrimentales de cada paciente.

Las ventajas de la NET —disminución de la atrofia de la mucosa intestinal, disminución del hipermetabolismo y de las complicaciones posquirúrgicas y estancia hospitalaria (21)—, la convierten en una buena opción cuando es imposible usar la vía oral. Pese a los efectos adversos documentados de la Nutrición Parenteral Total (NPT) en la mucosa intestinal (22, 23,24), existen evidencias que indican el mantenimiento absoluto de la síntesis de proteínas y el continuo crecimiento de la mucosa intestinal con el uso de esta vía de alimentación (25, 26). El uso de nutrición enteral temprana previene los efectos nocivos de la NPT, cuando aporta entre el 40 y 60% del total de energía (27,28).

Klein, observó que en pacientes con quimioterapia, la NPT da lugar a un aumento de peso; sin embargo, este incremento es a expensas de masa grasa y agua, y no a través de masa magra. Su uso no afectó la supervivencia y no disminuyó la toxicidad hematológica o gastrointestinal (29). Scolapio y cols., estudiaron a 54 pacientes con enteritis posterior a radiación y que habían recibido NPT en casa por más de 20 meses. Las complicaciones que determinaron la uti-

lización de NPT fueron obstrucción, intestino corto, mala absorción, fístulas y dismotilidad. 35% de los pacientes fue destetado de la NPT y fue capaz de mantener su peso e hidratación a través de la ingestión de alimentos por vía oral; sobrevivieron ocho. En el último seguimiento, 68% de los pacientes falleció, en su mayoría por recurrencia del cáncer, infección del catéter y otras complicaciones. De ahí que estos autores hayan concluido que la NPT es una opción en pacientes con afección intestinal como consecuencia de la enteritis posradiación (30).

Craighead y cols., estudiaron la función digestiva en 45 pacientes con cáncer ginecológico con el uso de dietas elementales durante RT pélvica. La severidad de la enteritis fue menor en las pacientes que recibieron dieta elemental en comparación con el grupo control (35 y 59%, respectivamente). También observaron mayor proporción de diarrea en el grupo con fórmula elemental, que en el grupo control (65% y 41%). Esto probablemente se debe a que las dietas elementales causan diarrea leve, pero de corta duración (31). En otro estudio se evaluó la preferencia de fórmulas enterales y sus efectos para prevenir la sintomatología gastrointestinal en 50 pacientes con RT y observaron que ésta no afectó la preferencia de los suplementos (32).

Isering y cols (33) encontraron que la intervención nutricional temprana en pacientes radiados en el área gastrointestinal y cabeza y cuello mantuvo el peso corporal, aumentó ligeramente la masa libre de grasa (MLG) y mejoró la calidad de vida (33).

En fase terminal, la mayoría de los pacientes requiere solamente cantidades pequeñas de alimento y de poca agua para reducir la sed y el hambre. Las cantidades pequeñas de líquido pueden también ayudar a evitar estados de confusión inducidos por la deshidratación. En esta fase, las pautas para preservar el estado nutricional no son relevantes y la terapia nutricional intensiva puede empeorar las condiciones del paciente con cáncer.

NUTRIMENTOS Y COMPONENTES DE ALGUNOS ALIMENTOS QUE PARTICIPAN EN LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA INTESTINAL.

Glutamina

La glutamina (Gln) es un precursor de la síntesis de nucleótidos, sirve como un sustrato para la gluconeogénesis hepática. Es también una fuente importante de energía para las células de rápida replicación como los enterocitos, linfocitos, fibroblastos y reticulocitos (34,35). Es precursor de prolina, ornitina y arginina; desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad del intestino y tiene efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de la mucosa (36,37).

Muchos datos experimentales sustentan la importancia de la Gln en la función gastrointestinal. Se observó una disminución de la atrofia intestinal en ratas alimentadas por vía parenteral, así como en crías de cerdos cuando se suplementaba con Gln. En el caso de enterocitos aislados también se observó un incremento en las tasas de síntesis de proteínas con la suplementación de Gln. Estos estudios documentan la importancia de la Gln en la mejoría de la atrofia intestinal, vista en períodos prolongados de nutrición parenteral y secundaria al daño inducido por quimioterapia, así como una mejoría del sistema inmune, balance nitrogenado adecuado, reducción de episodios de translocación bacteriana y sepsis (36).

Se ha determinado que la Gln por vía parenteral a dosis de $0.21 + 0.01$ g/kg en pacientes candidatos a cirugía tiene beneficios clínicos (42). En un estudio se observó que la integridad del intestino se mantuvo en 20 pacientes posquirúrgicos con nutrición parenteral total enriquecida con Gln a dosis de 0.23 g/kg de peso (38).

Kozelsky y cols., estudiaron la eficacia de la glutamina oral para la prevención de diarrea aguda en 129 pacientes con radioterapia pélvica (RT). Recibieron 4 g de glutamina o placebo oral dos veces al día. No hubo diferencias significativas en

la toxicidad por el tratamiento, la calidad de vida ni el número de síntomas gastrointestinales. La incidencia de diarrea grado 3 fue de 20% para el grupo con glutamina y de 19% para el grupo con placebo ($P=.99$). El número máximo de evacuaciones por día fue de 5.1 para el grupo con glutamina y de 5.2 para el grupo con placebo ($P=.99$). Concluyeron que no hay evidencia de un efecto benéfico de la glutamina durante la RT pélvica. Sin embargo, es posible que bajo estrés severo por RT pélvica, se requieran aportes mayores de glutamina para mantener la integridad de la mucosa intestinal (20 a 40 g/día) (39).

Arginina

La arginina (Arg) es un aminoácido con funciones importantes en el transporte, almacenamiento y excreción de nitrógeno, y en la disposición de amonio vía ciclo de la urea, además es precursor de óxido nítrico (35). La inhibición de la síntesis del óxido nítrico aumenta el daño al intestino en lesiones inducidas por estrés, isquemia, toxinas e hipoxia quirúrgica. Parece estar implicada en el mantenimiento de la función de la barrera GI y acelera la regeneración de la mucosa intestinal después de RT (40).

La L-glutamina (Gln) y/o el L-glutamato (glu) son los sustratos para la producción intestinal de L-Cit (precursor de Arg en el riñón). Esto sugiere que para la síntesis renal y el aumento de los valores plasmáticos de L-Arg se requiere de la suplementación con L-Gln. Sin embargo, un estudio no encontró diferencias en la producción de Arg renal con la suplementación vía enteral o parenteral de glutamina (41).

En otro estudio se encontró reducción en la tasa de mortalidad y bacteremias con el uso de nutrición enteral, enriquecida con Arg, ácidos nucleicos y ácidos grasos omega-3 (42). En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, no se presentaron mejores resultados clínicos, en la función inmune o el estado de nutrición con el uso de Arg (43). Otro grupo observó que la nutrición enteral perioperatoria, enriquecida con ácidos grasos omega-3, Arg y nucleótidos en pacientes con cáncer y resección del tracto

digestivo, disminuyó la presencia de complicaciones y el tiempo de estancia hospitalaria (44).

Zinc

El zinc es un elemento traza que forma parte de cientos de metaloenzimas, incluidas la fosfatasa alcalina, carboxipeptidasa, timidina cinasa y ADN y ARN polimerasas. El zinc es un componente estructural y contribuye al funcionamiento de las membranas celulares, funciona como un antioxidante y agente protector en contra de la peroxidación (35). También es necesario para mantener la barrera intestinal y la función inmune asociada al intestino, así como para la disminución del estrés oxidativo y la inhibición de la apoptosis. El aparato digestivo es el sitio principal para la regulación de la homeostasis del zinc. La deficiencia prolongada de este mineral ocasiona atrofia de la mucosa intestinal y disminución en la absorción de nutrimentos. Naturalmente, la diarrea incrementa la pérdida de zinc, lo cual ocasiona una mala absorción adicional del mismo (45).

Vitamina A

La vitamina A juega un papel central en la integridad del epitelio celular, función inmune y de la retina. La deficiencia de esta vitamina conduce a la disminución de la división celular intestinal, así como a una reducción en el número de células caliciformes en las criptas y vellosidades. En general, los cambios histológicos en el tracto GI en las ratas con deficiencia de vitamina A son leves, aunque con deficiencia prolongada (>60 días), el tamaño de las vellosidades disminuye y el transporte de glucosa (35). Varios estudios sugieren que la suplementación con vitamina A en individuos deficientes de la misma disminuye el riesgo de diarrea y de disfunción de la barrera intestinal, de ahí su importancia en la reparación y función de la mucosa intestinal (45).

Probióticos

El término probiótico se refiere a aquellos microorganismos vivos que, al ser ingeridos, ejercen algún efecto benéfico sobre la salud. Los géneros bacterianos utilizados como probióticos son

los lactobacilos y las bifidobacterias, los cuales se administran en alimentos fermentados como el yogurt (46). La supervivencia de las bifidobacterias en el tracto digestivo depende de numerosos factores, incluido el grado de acidez estomacal, la exposición al ácido clorhídrico y sales biliares y la actividad de las hidrolasas. Las bacterias probióticas pueden también modular la inflamación intestinal, a través de los linfocitos T del tracto digestivo. Los posibles mecanismos por los que los probióticos evitan la diarrea infecciosa incluyen la competencia por el sitio de unión con los agentes patógenos, la disminución del pH y la producción de moco entre otros. Los lactobacilos y bifidobacterias producen Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) que regulan el crecimiento celular y la diferenciación, por lo que tienen efectos tróficos en el epitelio intestinal (47, 54).

La intolerancia a la lactosa secundaria a una mucosa inflamada se puede resolver con el uso de probióticos, que pueden potencialmente fermentar la lactosa en el lumen intestinal y prevenir diarrea osmótica (19). La intolerancia a la lactosa ocurre especialmente en los adultos y en pacientes con resección intestinal o enteritis posterior a radioterapia. Está establecido que las personas con intolerancia a la lactosa experimentan una mejor digestión y tolerancia a la lactosa del yogurt que a la de la leche. La digestión de la lactosa en el lumen del intestino por la lactasa bacteriana del yogurt mejora la absorción de la lactosa; además el paso de las bacterias ácido lácticas en el aparato digestivo evita el desarrollo de bacterias patógenas.

Se ha demostrado que la administración de *Lactobacilos acidophilus* en pacientes que reciben radiación abdominal previene los efectos secundarios intestinales, como la diarrea (48,49).

Roller y cols., estudiaron los efectos del *Lactobacilo rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*, inulina y oligofructosa, y la combinación de ambos en ratas. Los prebióticos apoyaron el crecimiento de bacterias y estimularon la producción de IgA. El suplemento con probióticos afectó modestamente la función

inmune, y la combinación de ambos tuvo efectos inmunomoduladores sistémicos (50). Pietro y cols., estudiaron la administración de inulina con oligofructosa, *B. lactis* y *L. rhamnosus*, o la combinación de ambos en ratas tratadas con azoxymetane que induce cáncer de colon. Los resultados indican que los prebióticos disminuyen la carcinogénesis inducida por esta sustancia, posiblemente por el aumento en la producción de AGCC (51).

Heiser y cols., realizaron un estudio en 35 pacientes con VIH y diarrea tratados con Nelfinavir a quienes se administró *L. acidophilus*, fibra soluble y/o Gln. Observaron que los probióticos, la fibra soluble y Gln redujeron perceptiblemente la diarrea (52).

Lactobacillus casei Shirota ha demostrado tener potentes efectos antitumorales e inmunomoduladores. En el estudio de Takeda y cols., se observó un incremento significativo en la actividad de las células naturales asesinas en sujetos sanos de mediana edad, luego de tres semanas de haber consumido *L. casei* Shirota (53). Srinivasan y Cols., evaluaron la seguridad clínica (infección invasiva/colonización) de *L. casei* Shirota (LCS) utilizado como un probiótico en 28 pacientes pediátricos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Los sujetos recibieron LCS en una dosis de 107 unidades formadoras de colonias/día, administrada por sonda nasogástrica durante 5 días. Se recolectaron muestras de material fecal en todos los pacientes para verificar la presencia de LCS. También se tomaron cultivos de sangre, orina, fluido cerebroespinal, secreciones endotraqueales. El microorganismo aislado en cultivos de sangre fue el estafilococo. Ninguno de los cultivos mostró crecimiento patológico de LCS, por lo que la administración de este probiótico en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos parece seguro (55).

Prebióticos

Son componentes no digeribles de los alimentos que se fermentan en el colon, por ejemplo: fibra, inulina, oligosacáridos y fructooligosacáridos; actúan en el huésped por estimulación selectiva del crecimiento y la actividad de una especie o

un limitado número de especies bacterianas en el colon (56). El mecanismo de selección bacteriana implica la disminución del pH colónico y la producción de metabolitos que inhiben el crecimiento de ciertas bacterias y estimulan, simultáneamente, el crecimiento de bacterias “protectoras” tales como bifidobacterias y lactobacilos. La alteración de la flora intestinal parece mejorar los efectos anti-diarreicos de los oligosacáridos (45).

Algunos estudios sugieren que los prebióticos mejoran la absorción de calcio y otros minerales como el Mg, Fe y Zn (35,37).

Ácidos grasos

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son ácidos grasos orgánicos constituidos por 1 a 6 átomos de carbono, derivados de la degradación bacteriana de la fibra y otros hidratos de carbono que provienen de la dieta. Los AGCC son el acetato, propionato y butirato. Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que los productos finales de la fermentación producida por bacterias colónicas depende, en gran parte, de la composición química de los productos de la digestión que llegan al colon. La fermentación del almidón produce altas concentraciones de butirato, mientras que la pectina da lugar a altas concentraciones de acetato. El butirato es utilizado sobre todo por los colonocitos como fuente de energía, la cual representa 70% de la energía total consumida y estimula el crecimiento y desarrollo de las células que conforman el colon y el intestino delgado, al mismo tiempo que estimulan la proliferación de células epiteliales (58).

Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA), han sido sugeridos como tratamiento para varias condiciones inflamatorias crónicas del intestino (59). Este efecto se debe a una producción baja de ácido araquidónico y leucotrienos, que se elevan en la mucosa intestinal inflamada (60). La suplementación con EPA (2-4 g/día) mejora el apetito, el peso corporal, y disminuye la producción de interleucinas proinflamatorias en pacientes con cáncer (61). Los ácidos grasos omega-3 han demostrado un aumento en la eficacia del tratamiento con quimioterapia (62).

Antioxidantes

La deficiencia de vitaminas puede ser secundaria al bajo consumo o mala absorción por algún procedimiento quirúrgico, la acción de algunos fármacos o por el empleo de quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, la utilización de multivitamínicos es controversial cuando se emplea radiación o QT, debido al efecto antioxidante de algunas vitaminas.

El tratamiento con radiación y agentes quimioterapéuticos genera radicales libres en las células, en gran parte por su acción para suprimir las células cancerosas. Así, lo importante es saber si los antioxidantes que protegen normalmente a las células del daño agudo y, a largo plazo, de los radicales libres pueden producir la misma protección para las células del tumor y obstaculizar el resultado de la terapia contra el cáncer (63). Los antioxidantes pueden desempeñar un papel fundamental en RT ya que mejoran el flujo sanguíneo dentro del tumor y alrededor de los tejidos, lo cual aumenta la susceptibilidad de los tumores a la radiación (64).

Numerosos estudios examinan el papel antioxidante de las vitaminas A, C y E, carotenoides, luteína, licopenos y flavonoides, calcio, selenio y folatos (65). La suplementación con vitamina A parece prevenir algunos de los efectos secundarios tempranos de la radiación en el intestino, posiblemente porque la vitamina A induce diferenciación celular y tiene características antioxidantes que reducen la sensibilidad celular a la radiación (45).

En un estudio con 47 pacientes en QT con cisplatino o RT encontraron que el uso de vitamina E a dosis de 300 mg/día disminuye la incidencia y severidad del daño nervioso periférico. Además, esta vitamina parece reducir la fibrosis por RT conjuntamente con ácidos grasos omega-3 (65). Otro estudio realizado en 43 pacientes con fibrosis inducida por radiación, a los cuales administraron pentoxifilina (800 mg/día) y vitamina E (1,000 UI/día) para la regeneración del tejido mostró el mismo resultado. Todas las lesiones valorables tuvieron una regresión clínica continua y una mejora funcional (66). Otro grupo estudió 20 pacientes

con proctitis crónica por radiación a quienes dieron vitamina E (400 UI/día) y vitamina C (500 mg/día) y observaron mejoría en la sintomatología como sangrado y diarrea. Los datos sugieren que las vitaminas E y C son eficaces en el tratamiento de proctitis crónica por radiación (12).

CONCLUSIONES

La RT y QT en pacientes con CaCu presentan limitaciones clínicas debido a sus efectos nocivos en los tejidos normales. Los síntomas condicionan un estado de malabsorción, durante y después de la terapia, que puede conllevar a desnutrición. Dentro de la terapia regenerativa, la vitamina A, C y E parecen ser prometedoras para la protección de los tejidos normales durante RT o QT. La NPT promueve la atrofia del tubo digestivo, mientras que la NET parece mantener el crecimiento del epitelio intestinal. Los resultados de la suplementación con glutamina sobre el tracto digestivo son controversiales; mientras que los probióticos y los prebióticos tienen un gran potencial en la regeneración del epitelio intestinal.

REFERENCIAS

1. Guelaguetza V, Pina S, et al. Análisis y expresión global del cáncer cervicouterino, rutas metabólicas y genes alterados. *Rev Inv Clín.* 2005; 57:434-441 •
2. López S, Lizano S. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. *Rev INCan* 2006; 1: 4-29 •
3. De la Maza MP, Gotteland M, Ramírez C, et al. Acute Nutritional and Intestinal Changes after Pelvic Radiation. *J Am College Nutr* 2001; 20: 637-642 •
4. Monti P, Wysocki J, Van Der Meeren A, et al. The Contribution of Radiation-induced injury to the Gastrointestinal Tract in the Development of Multi-Organ Dysfunction Syndrome or Failure. *The British Institute of Radiology* 2005, P.P.89-94 •
5. Andreyev J. Gastrointestinal complications of Pelvic Radiotherapy: Are they of any importance? *Gut.* 2005; 54: 1051-1054 •
6. García LP, Parejo CJ y Pereira CJ. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21(Supl. 3): 10-16 •
7. Stein E. Radiation Proctitis. In: *Anorectal and Colon Diseases. Textbook and Colon Atlas of Pathology,*

- 4a. Ed., Springer, 2003, p. 394-398 •
- 8.** De la Maza MP, Agudelo GM, Yudin T, et al. Long-term Nutritional and Digestive Consequences of Pelvic radiation. *J Am College Nutr* 2004; 23: 102-107 •
- 9.** Kozelsky FT, Meyers EG, Sloan AJ, et al. Phase III Double-Blind Study of Glutamina versus Placebo for the Prevention of Acute Diarrhea in Patients Receiving Pelvic Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1669-1674 •
- 10.** Kornblau MS, Benson BA, Catalano BR, et al. Management of Cancer Treatment-related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19: 118-129 •
- 11.** González PI y Moreno GE. Optimising the Treatment of Upper Gastrointestinal Fistulae. *Gut* 2002; 49(Suppl IV): 21-28 •
- 12.** Kennedy M, Bruninga K, Mutlu A, et al. Successful and Sustained Treatment of Chronic Radiation Proctitis With Antioxidant Vitamins E and C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1080-1084 •
- 13.** Cetina L., Radiosensibilizantes en cáncer cervicouterino. *Rev INCAN* 2006; 1: 4-29 •
- 14.** Benson BA, Ajani AJ, Catalano BR, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-induced Diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2918-2926 •
- 15.** Stringer MA, Gibson RJ, Logan MR, et al. Chemotherapy-induced Diarrhea is Associated with Changes in the Luminal Environment in the DNA rat. *Exp Biol Med* . 2007; 232: 96-106 •
- 16.** Santana PS. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutr Clin* 2003; 6: 293-311 •
- 17.** Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, et al. The Influence of Nutritional Status on Complications after Major Intraabdominal Surgery. *J Am College Nutr* 2004; 23: 227-232 •
- 18.** Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus Objective Nutritional Assessment Study in Women with Gynecological Cancer: A Prospective Cohort trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14: 220-223 •
- 19.** McGough C, Baldwin C, Frost G, et al. Role of Nutritional Intervention in Patients Treated with Radiotherapy for Pelvic Malignancy. *British J Cancer* 2004; 90: 2278-2287 •
- 20.** NCI. La nutrición en el tratamiento del cáncer. En: <http://www.cancer.gov>, última actualización (08/22/2006) •
- 21.** Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative Enteral versus Parenteral Nutrition in Malnourished Patients with Gastrointestinal Cancer: A Randomised Multicentre Trial. *Lancet* 2001; 3: 1487-1492 •
- 22.** Kansagra K, Stoll B, Rognerud C, et al. Total Parenteral Nutrition Adversely Affects Gut Barrier Function in Neonatal Piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285: 1162-1170 •
- 23.** Karlstad DM, Killeffer AJ, Bailey W J, et al. Parenteral Nutrition with Short-and long-chain tryglycerides: Triacetin Reduces Atrofia of Small and Large Bowel Mucosa and Improves Protein Metabolism in Burned Rats. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1005-1011 •
- 24.** Burrin GD, Stoll B, Chang X, et al. Parenteral Nutrition Results in Impaired Lactose Digestion and Hexose Absorption when Enteral Feeding is Initiated in Infant Pigs. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 461-470 •
- 25.** Oste M, Van Ginneken CJ, Van Haver ER, et al. The Intestinal Trophic Response to Enteral Food Is Reduced in Parenterally Fed Preterm Pigs and Is Associated with More Nitrergic Neurons. *J. Nutr* 2005; 135: 2657-2663 •
- 26.** Dudley AM, Wykes JL, Dudley W A, et al. Parenteral Nutrition Selectively Decreases Protein Synthesis in the Small Intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1998; 274: 131-137 •
- 27.** Conour JE, Ganessunker D, Tappenden KA, et al. Acidomucin Goblet Cell Expansion Induced by Parenteral Nutrition in the Small Intestine of Piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 1185-1196 •
- 28.** Burrin GD, Stoll B, Jiang R, et al. Minimal Enteral Nutrient Requirements for Intestinal Growth in Neonatal Piglets: How much is enough? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1603-1610 •
- 29.** Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition Support in Clinical Practice: Review of Published Data and Recommendations for Future Research Directions. *J Parent and Enteral Nutr* 1997; 21:1 33-156 •
- 30.** Scolapio JS, Ukleja A, Burnes UJ, et al. Outcome of Patients With Radiation Enteritis Treated with Home Parenteral Nutrition. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 662-666 •
- 31.** Craighead S and Young M. Phase II Study Assessing the Feasibility of Using Elemental Supplements to Reduce Acute Enteritis in Patients Receiving Radical Pelvic Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 573-578 •
- 32.** McGough C, Peacock N, Hackett C, et al. Taste Preferences for Oral Nutrition Supplements in Patients before and after Pelvic Radiotherapy: A double-blind Controlled Study. *Clinical Nutr* 2006; 25: 906-912 •
- 33.** Isenring EA, Capra S y Bauer JD. Nutrition Intervention is Beneficial in Oncology Outpatients Receiving Radiotherapy to the Gastrointestinal or Head and Neck Area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447-452 •
- 34.** Reeds J P y Burrin G D. Glutamine and the Bowel. *J Nutr* 2001; 131:250 5S-2508S.
- 35.** Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective Nutrients and Functional Foods for the Gastrointestinal Tract. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 789-808 •
- 36.** van den Berg A, van Elburg RM, Westerbeek AM, et al. Glutamina-enriched Enteral Nutrition in very-low-birth-weight Infants and Effects on Feeding Tolerance

and Infectious Morbidity: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1397–1404 •

37. van Acker AC, Hulsewé WE, Wagenmakers JM, et al. Response of Glutamine Metabolism to glutamine-supplemented Parenteral Nutrition. *J Clin Nutr* 2000; 72: 790-795 •

38. Boelens GP, Nijveldt JR, Houdijk P J A, et al. Glutamine Alimentation in Catabolic State1. *J Nutr* 2001; 131: 2569S-2577S •

39. Kozelsky FT, Meyers EG, Sloan AJ, et al. Phase III Double-Blind Study of Glutamine versus Placebo for the Prevention of Acute Diarrhea in Patients Receiving Pelvic Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1669-1674 •

40. Soeters BP, van de Poll CG, van Gemert WG, et al. Amino Acid Adequacy in Pathophysiological States. *J Nutr* 2004; 134: 1575S–1582S •

41. Boelens GP, Van Leeuwen AM, Dejong HC, et al. Intestinal Renal Metabolism of L-citrulina and L-arginine Following Enteral or Parenteral Infusion of L-alanyl-L-[2,15N] glutamine or L [2,15N]glutamine in Mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289: G679–G685 •

42. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An Immune-Enhancing Enteral Diet Reduces Mortality Rate and Episodes of Bacteremia in Septic Intensive Care Unit Patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643–648 •

43. Van Bokhorst AE, Quak JJ, Von Blomberg BME, et al. Effect of Perioperative Nutrition, with and without Arginine Supplementation, on Nutritional Status, Immune Function, Postoperative Morbidity, and Survival in Severely Malnourished Head and Neck Cancer Patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 323–332 •

44. Kudsk AK. Immunonutrition in Surgery and Critical Care. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:463–479 •

45. Ziegler TR , Evans EM, Fernández EC, et al. Trophic and Cytoprotective Nutrition for Intestinal Adaptation, Mucosal Repair, and Barrier Function. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 229–261 •

46. De Roos MN y Katan BM. Effects of Probiotic Bacteria on Diarrhea, Lipid Metabolism, and Carcinogenesis: A Review of Papers Published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 405–411 •

47. Norman A H, Butrum RR, Feldman E, et al. The Role of Dietary Supplements during Cancer Therapy. *J. Nutr* 2003; 133: 3794S–3799S •

48. Marteau RP, de Vrese M, Cellier JC, et al. Protection from Gastrointestinal Diseases with the Use of Probiotics. *J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 430S-6S •

49. Heyman M. Effect of Lactic Acid Bacteria on Diarrhea Diseases. *J Am College Nutr* 2000; 19: 137S–146S •

50. Roller M, Rechkemmer G, Watzl B. Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructosa in Combination with the Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* Modulates Intestinal Immune Functions

in Rats. *J. Nutr* 2004; 134: 153–156 •

51. Pietro FA, Luceri C, Dolara P, et al. Antitumorigenic Activity of the Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced Colon Carcinogenesis in Rats. *Carcinogenesis*. 2002; 23: 1953–1960 •

52. Heiser RC, Ernst AJ, Barrett TJ, et al. Probiotics, Soluble Fiber, and L-Glutamine (GLN) Reduce Nelfinavir (NFV)- or Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)-related Diarrhea. *JIAPAC*; 2004; 3: 121-129 •

53. Takeda K, Okumura K. Effects of a Fermented Milk Drink Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota on the Human NK-Cell Activity. *J. Nutr* 2007; 137: 791S–793S •

54. Isolauri E. Probiotics for Infectious Diarrhea. *Gut* 2003; 52 : 436-437 •

55. Srinivasan R, Rosant M, Padmanabhan R, Britto J., Clinical Safety of *Lactobacillus casei shirota* as a Probiotic in Critically Ill Children. *J Pediatr Gastroenterol* 2006 ;42: 171-173 •

56. Kritchevsky D, Eastwood M. Dietary Fiber: How did we get where we are? *Ann Rev Nutr* 2005; 25: 1–8 •

57. Teitelbaum EJ y Walker AW. Nutritional Impact of pre-and Probiotics as Protective Gastrointestinal Organisms. *Ann Rev Nutr* 2002; 22:107–138 •

58. Langlands S J, Hopkins M J, Coleman N, et al. Prebiotic Carbohydrates Modify the Mucosa Associated Microflora of the Human Large Bowel. *Gut* 2004; 53: 1610–1616 •

59. MacLean HC, Mojica AW, Newberry JS, et al. Systematic Review of the Effects of n_3 Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 611–619 •

60. Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, et al. Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 339S–42S •

61. Jhon HD, Cole MS, Lee ME, et al. Role of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Inflammation and Malignancy. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 98 •

62. Hardman W E. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. *J Nutr* 2004; 134: 3427S–3430S •

63. Moss W R. Should Patients Undergoing Chemotherapy and Radiotherapy Be Prescribed Antioxidants? *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 63-82 •

64. Borek C. Dietary Antioxidants and Human Cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 333-341 •

65. Greenwald P, Milner A J y Clifford K C. Creating a New Paradigm in Nutrition Research within the National Cancer Institute. *J Nutr* 2000; 130: 3103–3105 •

66. Delanian S, Balla-Mekias S y Lefaix J. Striking Regression of Chronic Radiotherapy Damage in a Clinical Trial of Combined Pentoxifylline and Tocopherol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3283-3290 •