

## Cáncer-vitaminas-minerales: Relación compleja

*Gertrudis Adrianza de Baptista, Carolain Murillo Melo*

Unidad de Soporte Nutricional-Hospital Universitario de Caracas. Caracas-Venezuela.

**RESUMEN.** Dado que la nutrición puede influenciar el proceso de carcinogénesis, los objetivos de este estudio son revisar la relación del estado nutricional y el cáncer considerando el papel de los micronutrientes como parte de la terapéutica en el paciente oncológico, así mismo su relación déficit y exceso en esta patología. La pérdida de peso del paciente se asocia con el tipo de tumor canceroso, ubicación, estadio, entre otras cosas, y de forma importante con los efectos psicógenos, anorexígenos, de malabsorción, mecánico y tóxicos que suelen ser colaterales al tratamiento antineoplásico. De allí la importancia de que el experto en nutrición debe realizar una adecuada evaluación nutricional integral que permita el diagnóstico nutricional, estudiar el patrón alimentario, determinar los efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico para manejar los tiempos de excelencia del tratamiento, síntomas, signos y de esta manera intervenir de forma eficaz optimizando la calidad de vida del paciente y con ello la supervivencia. Existen controversias sobre qué factores alimentarios específicos están relacionados con la etiología del cáncer y los resultados de estudios sobre los factores metabólicos, de allí que la relación cáncer nutrición es compleja

**Palabras clave:** Malnutrición, cáncer, micronutrientes, vitaminas, toxicidad

**SUMMARY. Cancer-vitamins-minerals: Complex relation.**

Since nutrition can influence the process of carcinogenesis, this study's objectives are to review the relationship between nutrition and cancer from the point of view of the role of micronutrients in the treatment of cancer patients, and to get to know the deficit relationship and the excess of micronutrients, with the etiology and cancer treatment. At the same time the patient's weight loss relates, among other things, to the type of cancerous tumor, its location, stage thereof, reason for which it may be associated with the deficiency of macro and micronutrients as from psychogenic, anorectics and mal-absorption effects or with mechanical effects as obstruction, among other toxic effects that are common in the treatment of cancer. Hence, the importance that the nutrition expert must have in making an adequate overall nutritional evaluation that allows the nutritional diagnosis, in studying the dietary patterns, to determine the toxic effects of the antineoplastic treatment in order to handle the treatment's timing excellence, symptoms and signs, and thus act effectively optimizing the patient's life quality, and therefore his/her survival. There are controversies as to which specific dietary factors are related to cancer etiology and the results of studies on metabolic factors, and therefore, the relationship Cancer-Nutrition is quite complex.

**Key words:** Malnutrition, cancer, micronutrients, vitamins, toxicity

### INTRODUCCIÓN

Investigar la relación entre nutrientes, metabolismo y susceptibilidad genética en la etiología del cáncer representa un foco de importancia desde el punto de vista científico y de salud pública. Considerando que la etiología del cáncer es multifactorial, es necesario estudiar si la terapia nutricional, en específico las vitaminas y elementos traza tienen un impacto positivo (preventivo) o negativo (mayor riesgo).

Por otra parte, la evidencia apunta a que la restricción calórica puede reducir la aparición de cáncer,

como en el estudio de Tannenbaum (1) quienes refieren que en roedores dicha restricción calórica resulta positiva frente al proceso de carcinogénesis. Por lo que se destaca la asociación entre sobrepeso, sedentarismo e incremento en el riesgo de padecer cáncer, en especial el colorectal, endometrio y mama, explicado esto por la relación entre hiperinsulinemia, factores de crecimiento elevados, estrógenos y andrógenos endógenos.

El cáncer se caracteriza por la acumulación progresiva de mutaciones del genoma de una célula, donde los mecanismos homeostáticos que determinan el equilibrio entre proliferación y muerte celular están afectados. Químicamente una oxidación se define como la pérdida de electrones,

mientras que una reducción es una ganancia de electrones. De ese modo se entiende que la oxidación de un sustrato esta siempre acoplada a una reducción de un receptor de electrones. El potencial de oxido reducción es por tanto el potencial redox que mide el flujo de electrones involucrados en los procesos de oxidación.

En los seres aeróbicos las múltiples reacciones químicas con oxígeno representan el mecanismo más eficiente de producción energética, pudiendo generar compuestos intermediarios o sustancias reactantes al oxígeno que aceptan electrones, constituyendo los radicales libres, compuestos inestables y reactivos con uno o más electrones no apareados en la órbita. Una isoforma de oxidonítricosintetasa durante un proceso inflamatorio crónico, puede inducir carcinogénesis, participando en la angiogénesis de la progresión tumoral (2). La respuesta del huésped ante la agresión conduce a la activación del sistema inmune, y con ello, las citoquinas pro-inflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa y las moléculas oxidantes. El sistema antioxidante humano depende de algunos nutrientes clave: las vitaminas hidrosolubles y liposolubles, así como de elementos trazas. La lesiones oxidativas del ADN son un proceso crucial en la carcinogénesis, por generar daños en las bases nitrogenadas, modificaciones altamente mutagénicas, que producen inestabilidad genética en los lugares de replicación celular (3).

#### DIETA Y CÁNCER: RELACIÓN COMPLEJA

La relación que existe entre el estado nutricional, la progresión y el pronóstico del cáncer se basa en que tanto en la práctica clínica como en varios estudios, se ha observado que los pacientes bien nutridos tienen mejor pronóstico y calidad de vida, destacando que la malnutrición puede influir negativamente sobre la morbilidad en el paciente oncológico, en especial en su respuesta al tratamiento, esto a causa de la toxicidad que pueden ocasionar los diferentes tratamientos anti-neoplásicos, entre los efectos: náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, xerofthalmia (4,5).

Por su parte, los productos tumorales también tienen acción en el sistema nervioso central y periférico, ocasionando efectos psicógenos como anorexia, depresión y ansiedad, caquexia tumoral, alteraciones metabólicas, emaciación, debilidad, reducción en la síntesis proteica, pérdida de funcionalidad. Dentro de los efectos mecánicos de los tumores se consideran importantes la obs-

trucción y malabsorción, lo que puede ocasionar déficits de macro y micronutrientes y con ello una pérdida de peso importante, independientemente de una ingesta adecuada (6).

Otro aspecto importante a considerar es el hecho de que antioxidantes específicos como los flavonoides, folatos, y la vitamina D, pueden reducir riesgo de aparición del cáncer (6).

De allí la importancia que tiene el experto en nutrición, quien debe realizar un tamizaje para medir riesgo y una evaluación nutricional para diagnosticar el estado nutricional, así como una anamnesis alimentaria para estudiar los hábitos de alimentación del paciente (7).

La Tabla 1 muestra los elementos a evaluar en el paciente propuestos por el Instituto de Medicina de Oncología de los Estados Unidos. En la Tabla 2 se presenta la relación entre el tipo de cáncer y la ingesta de alimentos específicos elaborada por el Instituto de Medicina de Oncología de los Estados Unidos. En la Tabla 3 se muestran las alteraciones ocasionadas por los tratamientos oncológicos, los cuales dificultan la absorción y utilización de micronutrientes de manera óptima. Mientras que en la Tabla 4, se observan los efectos y grados de toxicidad de los tratamientos. De acuerdo a esto, se crea la necesidad de aumentar de manera puntual alguna de estas vitaminas y/o minerales, como sucede en las enteritis, vómitos, malabsorción, pacientes con Wernicke o en pacientes con dietas restrictivas por cirugías (7).

Tabla 1 Tamizaje y valoración de parámetros nutricionales (46)

ANTROPOMETRÍA	LABORATORIO
Peso	Albumina
Talla	Hematología completa
Índice de masa corporal	Electrolitos séricos
Cambio de peso reciente	Creatinina, urea en sangre
Peso usual	Función hepática
Historia clínica del paciente	Niveles de micronutrientes
Historia dietética	Hallazgos físicos
Historia médica pertinente	Reservas musculares y adiposas
Uso de medicamentos y suplementos	Salud oral
Síntomas gastrointestinales	Apariencia cutánea

Tabla 2 Evidencia de riesgo para los diferentes tipos de cáncer en relación con los alimentos según Fundación de Investigación Mundial de Cáncer - Instituto Americano de Investigación en Cáncer - Centro de prevención de cáncer de Harvard (47)

Tipo de Cáncer	Disminuye en riesgo	Sin relación	Aumentan riesgo
Boca y faringe	Hortalizas y vegetales	-	Etanol
Nasofaringe	-	-	Peces estilo cantones
Laringe	-	-	Etanol
Esófago	Hortalizas y frutas	-	Etanol
Pulmón	Hortalizas y frutas	-	-
Estomago	Hortalizas y frutas Refrigeración de alimentos	-	-
Hígado	Hortalizas	-	Etanol
Colon rectal	-	-	Crecimiento rápido en los niños
Mama	-	Café	-
Endometrio	-	-	Estatura alta (adulto) / Exceso de peso
Vejiga	-	Etanol	-

Table 3 Efectos nutricionales inducidos por el tratamiento (48)

Radioterapia	Quimioterapia	Cirugía
Mielosupresión	Mielosupresión	Barreras mecánica y fisiológicas para la nutrición adecuada
Nauseas, vómitos y pérdida de apetito	Anomalías en el gusto	Respuesta metabólica inmediata que incrementa los requerimientos y modifica las necesidades de los nutrientes
Cambios en el gusto y en el olfato	Mucositis, queilosis, glositis, estomatitis y esofagitis	
Problemas dentales	Diarrea y absorción deficiente por toxicidad gastrointestinal	
Mucositis y xerofthalmia	Nauseas, vómitos y anorexia	
Estenosis esofágica	Anemias	
Diarrea y absorción deficiente	Depresión de la función inmunitaria	
Depresión de la función inmunitaria		

### VITAMINAS, DEFINICIÓN, DÉFICIT Y TOXICIDAD: RELACIÓN - PREVENCIÓN - TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

Vitamina C, hidrosoluble, antioxidante por su alto poder de reducción. Esencial para la síntesis de colágeno, hormonas adrenales, carnitina y neurotransmisores. Favorece la absorción de hierro a través de la transformación de hierro férrico a ferroso, regula la inmunidad celular y evita la intoxicación por metales pesados. Su deficiencia se caracteriza por el clásico escorbuto, petequias, equimosis, anemia, mala cicatrización, edema, eritema, entre otras. En dosis tóxicas ocasiona necrosis tecidual (I.V de sales de calcio de

ácido ascórbico), hiperoxialuria, diarrea osmótica. Inclusive ocasiona un efecto rebote transitorio cuando se interrumpe de forma abrupta (8). Respecto a su capacidad antioxidante, varios estudios muestran que la vitamina C en concentraciones farmacológicas disminuye la tasa de mutaciones en el ADN, y que la deficiencia de ácido ascórbico eleva la actividad del factor transcripcional inducible por hipoxia, factor que se encuentra elevado en el cáncer. (9).

Wright y cols (10), estudiaron las variantes genéticas y su impacto sobre el riesgo de cáncer gástrico, basándose en la fuerte evidencia biológica que tiene el ácido ascórbico en el estómago. En el estudio se encontró

Tabla 4 Efectos adversos criterios de toxicidad National Cancer Institute U.S.A. Resumen de la tabla de COX (49)

Fatiga (astenia, letárgica, malestar)
Pérdida de peso
Otros síntomas constitucionales (especificar)
Anorexia
Afectación en la Dentadura
Diarrea
Boca/Xerostomía
Disfagia
Enteritis
Incontinencia anal
Mucositis/estomatitis (funcional/sintomática)
Perforación GI (esófago, estomago duodeno, yeyuno, íleon, colon, recto, vesícula biliar, árbol biliar)
Proctitis
Disgeusia
Nausea
Vómitos

ácido ascórbico, lo que puede tener impacto positivo en el riesgo de cáncer gástrico. Por otra parte, Legut y cols (11), presentaron resultados en los que niveles deficitarios de vitamina C y ácido anacárdico incrementan de forma significativa la citotoxicidad de la droga antineoplásica en el melanoma en comparación con los amonio sulfato liposomas. La vitamina C y el ácido anacárdico protegen las células normales del daño que ocasiona la droga antineoplásica. La formulación combinada de vitamina C, ácido anacárdico y la mitoxantrona muestran resultados favorables en términos de cito-

Tabla 5 Requerimientos de Vitaminas RDA y Minerales. Dosis teóricas frente al estrés (50)

Micronutrientes	Recomendaciones diarias	Pacientes críticos (límite superior)
Vitamina A	900-700µg	3mg
Vitamina B1	1,5mg	100mg
Vitamina B6	2,0 mg	100-300 mg
Vitamina B12	2,4 µg	5-10 g
Vitamina C	90-75 mg + 35 mg en fumadores	2.000-3.000 mg
Vitamina D	5-15 µg	45-100 µg
Vitamina E	15 mg	1.000 mg
Cobre	900 µg	10 mg
Selenio	55-75 µg	300-500 µg
Zinc	8-11 mg	40 mg

ácido ascórbico en altas concentraciones en jugos y mucosa gástrica en pacientes con gastritis crónica, mientras que en pacientes con cáncer la concentración era baja. Esto describe que el ácido ascórbico neutraliza el oxígeno reactivo e inhibe la formación de compuestos N-nitroso en el estómago, mostrando que el ácido ascórbico puede inhibir la proliferación celular y la apoptosis en las células gástricas; incluso, parece que el ácido ascórbico puede afectar directamente el crecimiento del *Helicobacter Pylori* así como su virulencia. Concluyen que las variantes comunes en el gen SLC23A2 regulan directamente el transporte activo del

toxicidad y citoprotección. Cherdynstev y cols (12), refieren que el derivado de nitrotriazol llamado Sanazole, el cual suele aplicarse en altas dosis para mejorar la eficacia de la radioterapia, ocasiona neuropatía periférica en algunos pacientes, con lo cual se califica como neurotóxico. Ante esto llevaron a cabo un estudio in vivo en ratones, en el que observaron que la administración del glucósido de ácido ascórbico antes del uso de Sanazole en el paciente oncológico, logra proteger el organismo de los efectos neurotóxicos. El sistema glutatión es especialmente importante para la defensa celular frente a las especies de oxígeno reactivo (ROS). La glutatión reducida (GSH) reacciona directamente con los radicales en una reacción no enzimática y es el donador de electrones en la reducción de los peróxidos catalizados por la glutatión peroxidasa (GPx), concluyen que con la administración del glucósido de ácido ascórbico previo al Sanazole, se previene el descenso de los niveles de glutatión cerebrales y con ello disminuir los efectos neurotóxicos de la droga. Mikirova y cols. (13), por su parte - destacan que el ácido ascórbico tiene un potencial terapéutico cuando se administra por vía intravenosa (IV), debido a que los niveles de ascorbato plasmático pueden ser capaces de mediar la inflamación, lo que pudiera incrementar el alta en los pacientes oncológicos Sugieren que esta

forma intravenosa es segura y puede servir como terapia adjunta al cuidado clínico del cáncer. El estudio se realizó utilizando 15 g de ácido ascórbico IVC de forma puntual en pacientes con diferentes tipos de cáncer, observando resultados favorables.

Mehdi y cols. (14), presentaron resultados importantes donde muestran que existe una elevación significativa en los niveles de los productos de oxidación proteica avanzados (AOPPs), el malondialdehído (MDA) y la adenosina- deaminasa (ADA) en pacientes con mieloma múltiple antes del tratamiento, en comparación con sujetos sanos. En contraste, la capacidad antioxidante total (TAC), los niveles de glutatión, ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocopherol (vitamina E) y los niveles de enzimas antioxidantes disminuyeron significativamente. Por lo que se evidencia los cambios bioquímicos que ocasiona este tipo de cáncer y el compromiso orgánico que representa. Christudoss y cols. (15), sugieren en su investigación que la aspirina, la vitamina C y el zinc, pueden darse de forma separada para obtener un efecto quimioprotector ante el efecto colónico pre neoplásico y de progresión carcinogénica colónica en ratas que induce la dimetil-hidracina (DMH). Por lo que es esencial el efecto inhibitorio asociado al mantenimiento del tejido colónico a partir de los niveles de zinc y de las enzimas del zinc lo más cercano posible a lo normal. Dado que el efecto de altas dosis de vitamina C como tratamiento del cáncer ha sido controversial, varios estudios exponen que la vitamina C en concentraciones plasmáticas de 0.25 – 1.0 mM inducidos por dosis y tiempo dependientes, logran inhibir la proliferación celular en la leucemia mieloide aguda. El tratamiento de células con altas dosis de vitamina C resulta en un incremento inmediato en el contenido de glutatión S-transferasa intracelular y de su actividad, acompañado de un consumo de cisteína. Estos resultados sugieren un nuevo papel para la vitamina C en altas concentraciones como modulador de componentes intracelulares con contenido sulfurado, tal como la glutatión y la cisteína. Por otra parte un estudio clínico reporta una importante depleción del ácido L ascórbico de forma alternada con la suplementación en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda o con síndrome de mielo displasia. Durante la fase de suplementación, los pacientes recibieron a diario vitamina C intravenosa previo a la terapia observando in vitro el comportamiento y sensibilidad de las células leucémicas a la vitamina C, indicando que las

células cancerígenas son sensibles a la vitamina C. Concluyen que a pesar de que postular de forma precisa los mecanismos específicos de la vitamina C es difícil, sin embargo refieren la identificación de genes o proteínas que son específicamente regulados por la vitamina C en ciertos fenotipos celulares y esto pudiera mejorar la eficacia de las terapias oncológicas (16). El estudio in vivo de Kontek y cols. (17), muestra que la vitamina C puede causar un débil efecto en el ADN dañado por peróxido de hidrógeno y una influencia positiva en el ADN dañado en las células HT29 (disminución de aproximadamente el 30 %). Acotan que el daño en el ADN fue efectivamente reparado durante 120 minutos post-incubación en células de prueba que tenían uno de los mayores tipos de daño oxidativo. Por su parte Paiva y cols (18), en su trabajo investigaron los efectos de la vitamina C y E en tumores en ratones xenotransplantados con un modelo de sarcoma (S180) in vivo. El resultado del estudio experimental sugiere que dosis de 100 mg/kg de vitamina C y 400 mg/kg de vitamina E producen una importante inhibición en el comportamiento de los tumores. La encapsulación de drogas anticancerígenas en la estructura de un liposoma, protege la droga durante su circulación e incrementa la acumulación del medicamento en el tejido canceroso, así como su actividad anti tumor, a la vez que logra disminuir la toxicidad de la droga. El estudio de Dominik. y cols (19), plantea un nuevo método de carga de medicación basado en el pH de la vitamina C/ gradiente del ion. Las formulaciones fueron caracterizadas en términos de parámetros como pH externo óptimo, tiempo y tasa droga-lípido con el propósito de recargar la estabilidad in vitro. En el caso específico de la epirubicina (EPI), su coencapsulación incrementa la actividad anticancerosa a través de los posibles efectos sinérgicos reportados por varios grupos de una droga coctel de vitamina C libre de encapsulación. El método tiene otra ventaja que consiste en permitir la liberación de forma más rápida a través de la desestabilización del liposoma en el lugar del tumor, esto gracias a la muy buena solubilidad de la EPI en las sales de vitamina C, así como se observa en la transmisión criogénica. Esto influencia el proceso de liberación de las drogas e incrementa la actividad anticancerosa de la formulación liposomal. La actividad antitumor de la droga encapsulada fue confirmada (inhibió el crecimiento del tumor sobre un 40 %, mientras que la droga que no estaba encapsulada se mostro

que no tuvo actividad anticancerosa).

**Vitamina E**, liposoluble, denominada tocoferol: alfa, beta, gamma y delta. Se considera el principal antioxidante encontrado dentro de las membranas lipídicas del organismo, conserva los ácidos grasos poli insaturados de las membranas celulares de su oxidación mediante el bloqueo de radicales libres. Además de conservar los carotenoides y el selenio en su estado reducido, favoreciendo sus propiedades antioxidantes. Su deficiencia se caracteriza por anemia hemolítica, degeneración neuronal y reducción de creatinina sérica con pérdidas excesivas en orina. Un déficit prolongado de este micronutriente ocasiona lesiones musculo-esqueléticas y alteraciones hepáticas. Por otra parte la intoxicación por vitamina E provoca, náuseas, cefalea, fatiga, hipoglicemia (9). Respecto a su acción en el cáncer, la vitamina E juega un rol importante relacionado con la disminución de los efectos neurotóxicos del cisplatino. La suplementación con 400 mg/día de vitamina E, logra disminuir la incidencia y severidad de neurotoxicidad la evidencia señala que la vitamina E se le adjudica un papel importante junto a la vitamina C, los carotenoides y los folatos, en la prevención del cáncer pancreático (20,21). Mientras que en el estudio del alfa tocoferol, beta caroteno del Cancer Prevention Study Group (22), se reportó no haber encontrado reducción alguna en la incidencia del cáncer de pulmón entre hombres fumadores luego de 8 años de suplementación dietética con alfa tocoferol o beta caroteno. De hecho estos ensayos sacan a la luz la posibilidad de que estos suplementos pueden ocasionar más daños que efectos beneficiosos. También identificaron la asociación de la suplementación de Vitamina A con el riesgo de cáncer de mama, reportando una incidencia estadísticamente significativa. En relación al complejo B, revisaron varios estudios pero no hallaron relación que soporte la suplementación con el complejo B y niacina y el cáncer de mama.

**Vitamina A**— Retinol o carotenos, carotenoides, es una vitamina liposoluble con reconocido efecto antioxidante in vitro. (23). Los carotenoides son absorbidos en el intestino delgado y dependen de la absorción adecuada de grasas, sales biliares y estereosas pancreáticas (24). Su absorción es cercana al 80%, luego se transporta a través del sistema linfático como parte de los quilomicrones de la lipoproteína en el hígado. Su deficiencia (concentraciones séricas  $< 0,35\text{mmol/l}$ ) se caracteriza por: ceguera nocturna, xeroftalmia, manchas

de Bitot, entre otras. La intoxicación incluye irritabilidad, cefalea, anorexia, diplopía, alopecia, dolores articulares, alteraciones hepáticas, hemorragias. Dentro de sus funciones antioxidantes se encuentran: regulación de la diferenciación celular epitelial, inhibición de la proliferación celular, incremento de la capacidad inmunológica, inhibición de mutagénesis inducida por los agentes físicos cancerígenos, reducción del daño nuclear ocasionado por cancerígenos químicos y biológicos (9). La evidencia más fuerte que se refiere a la suplementación con betacarotenos y el cáncer de pulmón, en la actualidad, relaciona que altas dosis de betacarotenos pueden causar cáncer de pulmón en fumadores de tabaco (25).

**Vitamina D**. Existen dos formas de Vitamina D en el organismo: D2, ergo calciferol y D3 cole calciferol. La Vitamina D2 presente en los vegetales y en formulaciones vitamínicas, la D3 sintetizada en el organismo por la exposición cutánea a rayos ultravioletas. Debido a sus características es considerada una hormona, con funciones diferentes a otras vitaminas, además de ser sintetizada por el organismo gracias a la acción solar. Su activación a calcitriol se inicia en el hígado y termina en los riñones. Implicada en el crecimiento, mineralización ósea y en la diferenciación celular (células del sistema inmune y hematopoyéticas), también hace de medio conector por la familia de los receptores nucleares como de los esteroides de forma general. Es un receptor nuclear único y específico con actividad transcripcional directa por la unión con elementos de respuesta a la vitamina D. Debido a estos efectos globales y al sistema inmunológico, entre ellos la diferenciación y proliferación celular, se le acredita a la vitamina D un papel en la carcinogénesis y al polimorfismo genético (26). La deficiencia de vitamina D, tiene una prevalencia epidémica en la India que oscila entre el 70% - 100% de la población, debido a que por prácticas culturales y religiosas no se facilita la exposición adecuada al sol así como tampoco al consumo de productos lácteos, y como consecuencia sufren deficiencias subclínicas de vitamina D, favoreciendo por lo tanto, una alta prevalencia de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer (27). Debido a que los receptores ARNm de la vitamina D se han detectado en el esófago humano, se le adjudica a estos un papel de regulador en el ciclo celular, contribuyendo con el frenado y diferenciación en la apoptosis de células normales y transformadas, donde la  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,

que es la forma activa de la Vitamina D3, contribuye defendiendo las células contra la conversión a carcinogénicas. Evidencia sustancial soporta el papel anticancerígeno de la Vitamina D3 contra el cáncer de mama, próstata, piel y colon, tanto en modelos experimentales in vivo como en in vitro, siendo los más recientes los que avalan que los metabolitos de la Vit D3 suprimen el crecimiento y estimulan la diferenciación de células cancerosas en esófago in vitro. Sin embargo la evidencia no demuestra claramente la relación entre la vitamina D3 y el riesgo de cáncer de esófago. En el estudio de Gui-Ling Huang y cols (28), se evidencia una asociación entre altas concentraciones séricas de vitamina D3 y betacaroteno con un riesgo bajo de cáncer de esófago. Por otra parte Pankaj G y cols (29), destacan en su hipótesis que la administración de quimioterapia en cáncer colo-rectal puede ocasionar modificaciones en la dieta, tales como la eliminación o reducción de productos lácteos como parte del manejo de la quimioterapia debido a la diarrea inducida. Además se observó que los pacientes bajo este tratamiento parecen no absorber la vitamina D por la mucositis subclínica, razón por la cual, estos pacientes pueden necesitar grandes cantidades de vitamina D por largos periodos de tiempo a fin de alcanzar niveles séricos adecuados de 25(OH) D. También encontraron que una formulación oral de vitamina D de 8000 IU/día por 8 semanas es un régimen seguro para corregir la deficiencia de vitamina D en los pacientes oncológicos. La respuesta a tal suplementación conlleva a revertir niveles sub óptimos a óptimos en pacientes con cáncer de próstata y de pulmón (con niveles basales de 20-32 ng/ml), así como en pacientes con cáncer colo-rectal y pancreático cuyos niveles basales suelen ser los más bajos (por debajo de 20 ng/ml). Se debe investigar el impacto de mejorar los niveles séricos de 25(OH)D en los pacientes, la supervivencia y la calidad de vida. Otro hallazgo de Pankaj y cols (30), es la asociación entre pacientes oncológicos obesos quienes presentan deficiencia de vitamina D, en comparación con los pacientes oncológicos normopeso. Algunos de los mecanismos propuestos explican la asociación entre la obesidad y la hipovitaminosis D, la cual además de incluir falta de exposición solar por inactividad física, también refiere un secuestro de la vitamina D en el tejido graso subcutáneo. Últimamente tales estudios proponen determinar si con la restauración y mantenimiento de adecuados niveles de vitamina D se puede influenciar el control tumoral y la

sobrevivencia.

**Acido fólico.** Vitamina hidrosoluble cuyas fuentes alimentarias son las frutas, vegetales verdes oscuros y semillas secas. Los humanos no son capaces de sintetizar esta vitamina, por lo que debe provenir de las fuentes dietéticas. Su biodisponibilidad es mayor como ácido fólico que como folato, por no estar conjugada y por ende más estable. Múltiples mecanismos sugieren que tiene un papel preventivo en la carcinogénesis, entre ellos mecanismos moleculares como la síntesis de ADN, su reparación y metilación. Marinos y col. (31), destacan que incluso en el estudio de las enfermeras (NHS), se demuestra que una ingesta dietética alta en folato reduce el riesgo de cáncer colorectal o de adenoma, más no cuando el folato proviene de suplemento. Se sugiere que la suplementación con folato incluso puede estar asociada con mayor recurrencia de adenoma y puede ser perjudicial para aquellos pacientes con historia de cáncer de colon. Por esto es que se recomienda que los multivitamínicos que tengan ácido fólico no deben ser superiores a 400 µg. Es necesario resaltar que el ácido fólico tiene propiedades nutricionales y estructuras químicas similares a los folatos y a la folacina; es una coenzima que participa en la síntesis de bases nucleicas, purinas y pirimidinas para la formación de ácidos nucleicos, conjuntamente con la vitamina B 12, y en el metabolismo proteico. Los folatos son importantes en la síntesis de ADN por lo que de alguna manera tienen un papel en la carcinogénesis. Este papel se considera, dado que la vía de los folatos es la natural de los medicamentos anti folatos como es el caso del metotrexato. Es así como en el tratamiento oncológico resultan dañinos tanto para las células cancerígenas como para las células normales, razón por la cual ocasionan los bien conocidos efectos colaterales de estos medicamentos. La deficiencia de ácido fólico resulta en anemia megaloblástica, leucopenia, anorexia, diarrea, glositis, pérdida de peso, alteraciones dermatológicas (32). Se ha sugerido que el folato puede ayudar a prevenir el cáncer por su participación en la síntesis, reparación y funcionamiento del ADN. La deficiencia de folato puede resultar en un daño al ADN que puede conducir al cáncer. Inversamente otros estudios han sugerido que el exceso de folato puede promover la iniciación del tumor. El ácido fólico interviene en el metabolismo de los aminoácidos y es indispensable para la metilación de los ácidos nucleicos (33). Es importante considerar que una de las drogas

que interfiere con el metabolismo del folato es el metrotexato, la cual es conocida por ser usada para tratar el cáncer. Su interacción directa es que inhibe la producción de la forma activa, tetrahidrofolato. Aunado a esto, el metrotexato puede tener un efecto tóxico como inflamación del tracto digestivo lo que a su vez afectaría la ingesta oral, (34). El ácido fólico por su parte puede ayudar a revertir el efecto tóxico del metrotexato. Sin embargo se conoce que dosis bajas de metrotexato pueden disminuir las reservas de folato ocasionando deficiencia. En contraparte, dietas altas en ácido fólico así como su suplementación, pueden contribuir a la disminución de los efectos secundarios del metrotexato, sin disminuir su efectividad (35). En relación con las dosis indicadas para suplementar, encontraron que existe un riesgo incrementado cuando se suplementa con dosis de ácido fólico mayores a 400  $\mu\text{g}/\text{día}$  (36).

**Calcio**, Macroelemento importante en procesos de coagulación sanguínea, en la excitabilidad neuromuscular, la transmisión nerviosa y en la contracción muscular. Posee además un importante papel en la mineralización ósea y dientes, en la activación enzimática y secreción hormonal. Responsable por el transporte de la Vitamina B12 en el tracto gastrointestinal y esencial en la manutención y función de las células de las membranas (37). La hipocalcemia está asociada a la secreción de calcitonina por las células C tumorales de glándula tiroides, algunas veces del timo y paratiroides, bajando las concentraciones del calcio y fosfato del plasma e inhibiendo la absorción ósea. La hipercalemia está asociada a tumores de paratiroides. (38).

**Zinc**, Elemento traza más abundante después del hierro. Constituyente de metaloenzimas de alto poder antioxidante, con un papel relevante en el crecimiento y replicación celular, en la maduración sexual, fertilidad y reproducción, también en funciones fagocitarias, inmunitarias y humorales, así como en la palatabilidad y el apetito. Esencial para la movilización hepática de la vitamina A. Por otra parte, la deficiencia del zinc puede alterar la síntesis proteica reduciendo los niveles séricos de proteínas transportadoras como albumina, pre albumina, transferrina, afectando la disponibilidad de micronutrientes. La deficiencia puede ocasionarse por un bajo consumo o por grandes pérdidas a nivel intestinal (diarrea, drenajes, etc.) por terapia con cisplatin y diuréticos, también ocurre con la quimioterapia por agentes que promueven la mucositis. Incluso bajos ni-

veles de Zn se correlacionan con mayor mortalidad en el paciente oncológico que recibe altas dosis de drogas antineoplásicas en la quimioterapia, como sucede en el trasplante de medula ósea, (39). Chistudoss y cols (40), refieren que la deficiencia o el exceso del Zinc parece estar implicado en el desarrollo o progresión de algunos tipos de cáncer. En su modelo experimental se sugiere que el déficit plasmático de Zinc en las reservas tisulares y la actividad enzimática dependiente de Zinc se, asocian con el desarrollo de lesiones pre neoplásicas debido a que tales parámetros bioquímicos, descienden en proporción con la progresión del cáncer en el colon específicamente.

**Selenio**, elemento traza que funciona por intermedio de seleno-proteínas, algunas de las cuales son enzimas como la glutatión peroxidasa. Entre sus funciones está la promoción del crecimiento corporal, prevención de alteraciones pancreáticas, necrosis hepáticas, dolencias degenerativas del musculo blanco y de la ocurrencia de la enfermedad de Keshan (cardiomiopatía juvenil). Es importante en la citotoxicidad de neutrófilos y polimorfonucleares. Rol biológico importante es su reconocido poder antioxidante, el cual es secundario al de las selenoenzimas (Glutatión peroxidasa, selenoproteína P, tioredoxina Peroxidasa, Iodotironinadeiodinasa Inmunomodulador: optimización de la respuesta inmune celular y humoral mediante la mejoría de los fenómenos de fagocitosis, proliferación de linfocitos T y síntesis de inmunoglobulinas). Durante los estados de hipercatabolismo se crea una deficiencia en el estado nutricional de selenio. Reactante negativo de fase aguda. En la enfermedad crítica (caracterizada por una condición inflamatoria con estrés oxidativo) los niveles séricos de selenio se reducen precozmente, existiendo una relación inversa entre estos eventos y la mortalidad. Manzanares (41), plantea una suplementación con selenio de 450  $\mu\text{g}/\text{día}$  por 14 días consecutivos. Por su parte Heyland y cols (42), sugieren un aporte de selenio de 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  en pacientes críticos, mientras que en pacientes grandes quemados debe ser de 375  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Afirman que la dosis de selenio asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos es de 500 a 1000  $\text{mg}/\text{día}$ . La opinión científica respecto a la relación entre selenio y el riesgo de cáncer ha sido muy variada. Al principio fue visto como posible carcinógeno en los años 40s, luego como posible agente protector entre los 60s y en el 2000. Más recientemente los estudios controlados no han encontrado efecto sobre el riesgo de

cáncer, pero sugieren baja dosis dermatológica y toxicidad endocrina; en animales indican tantos efectos carcinogénicos como efectos preventivos. Epidemiológicamente la evidencia reporta que no hay efectos preventivos relacionados con cáncer al incrementar la dosis de selenio en individuos sanos pero si el riesgo de ocasionar desórdenes y enfermedades de otra índole, la forma de presentación del Se orgánico o inorgánico pueden darse conclusiones dramáticamente diferentes de los efectos biológicos (43). La deficiencia de Selenio se ha asociado con el riesgo de cáncer; incluso se plantea como quimio protector contra el Ca. Se estudiaron 336 pacientes (raza blanca y negra) con suplementación de Se y grupo placebo. Después de la suplementación con Se, se observó una asociación directa entre el Se y la GSH en sangre, resultando más alto en los blancos que en los negros con una  $p < 0.01$ . (44). El Se puede ser efectivo en la prevención del cáncer de pulmón, mas aun en individuos que tienen bajo status de Se, sin embargo no debe usarse como una estrategia general. De igual manera reduce los niveles de toxicidad en la quimio y radioterapia. (45). Para finalizar, en la Tabla 5 se presentan las recomendaciones de vitaminas para pacientes estresados (46).

### CONCLUSIONES

Debido a que los tratamientos oncológicos y al tipo de cáncer diagnosticado, afectan la condición nutricional de los pacientes, La nutrición juega un papel fundamental en la progresión y tratamiento del mismo. Los tratamientos antineoplásicos pueden producir déficit de micronutrientes, de allí la importancia de la terapia nutricional, específicamente con los micronutrientes estudiados, de manera puntual para disminuir la toxicidad de tales tratamientos y con ello mejorar la tolerancia a los mismos y la calidad de vida del paciente oncológico.

### REFERENCIAS

1. Tannenbaum. The genesis of growth of tumors, II Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res* 1942; 2:469-7.
2. Boentes Santos PC. Estrés oxidativo. En: *Dieta Nutricion y Cancer*. Dan Linetzky Waitzberg. Cap 9 pag 98. Ed Ateneus. 2004.
3. Bethesda M. La nutrición en el tratamiento del cáncer. National Cancer Institute. 2013. Disponible en: [http://cancer.gov/espanol/pdq/cuidados\\_medicoso-poyo/nutricion/HealthProfessional](http://cancer.gov/espanol/pdq/cuidados_medicoso-poyo/nutricion/HealthProfessional)
4. Mauro San, Micó V, Romero E. Bodega P, González E. Grupo de Investigación GENUA (Genómica Nutricional Aplicada). Consejo nutricional en paciente oncológico. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*. 2013.
5. Arias Rangel Las metas en la terapia nutricional para los pacientes oncológicos son prevenir o corregir las deficiencias nutricionales y minimizar la pérdida de peso Dieta y Cáncer. *Radiobiología*. Universidad de Malaga. España. 2005
6. Dewys WD., Begg C., Lavin PT Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):491-7.
7. Murphy R. The Canadian Lung Oncology Group. *J Cachexia.Sarcopenia Muscle* 2011;2:27-35.534.
8. Ferrini MT, Borges VC, Marco D, y cols., Vitaminas. In: Waitzberg DL, ed. *Nutricion Oral , Enteral y Parenteral en Práctica Clínica*. 3ª ed. Ateneo; 2000.p.95-115
9. García Triana Bárbara. El estrés Oxidativo y Los Antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista de la Habana en Ciencias Medicas* 2013. Vol 12. No 2
10. Wrighta Margaret E, Andreottib Gabriella, Lissowskac Jolanta, Yeagerd Meredith, Zatonkic Witold, Chanockd Stephen J, Chowb Wong-Ho, and Lifang Houe. Genetic variation in sodium-dependent ascorbic acid transporters and risk of gastric cancer in Poland. *Eur J Cancer*. 2009 July ; 45(10): 1824–1830
11. Legut Mateusz, Lipka Dominik, Filipczak Nina, Piwoni Adriana, Kozubek Arkadiusz. Anacardic acid enhances the anticancer activity of liposomal mitoxantrone towards melanoma cell lines – in vitro studies. *International Journal of Nanomedicine* 2014:9 653–668.
12. Cherdyntseva Nadezda V, Ivanova Anna A, Ivanov Vladimir, Cherdyntsev Evgeny, Cherupally Krishnan, Krishnan Nair, Tsutomu V.Kagiya. Ascorbic acid glucoside reduces neurotoxicity and glutathione depletion in mouse brain induced by nitrotriazole radiosensitizer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* - July-September 2013 - Volume 9 - Issue 3 364 – 369.
13. Mikirova Nina, Casciari Joseph, Riordan Neil and Ronald Hunninghake. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients. *Journal of Translational Medicine* 2013, 11:191

14. Mehdi Wesen A, Jwan A Zainulabdeen, Atheer A Mehde. Investigation of the Antioxidant Status in Multiple Myeloma Patients: -Effects of Therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14 (6), 3663-3667.
15. Christudoss Pamela, Ratnasam y Selvakumar, Anna Benjamin Pulimood, Jude Joseph Fleming, George Mathew. Protective Role of Aspirin, Vitamin C, and Zinc and their Effects on Zinc Status in the DMH-Induced Colon Carcinoma Model. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol. 14, 2013
16. Seyeon Park. The Effects of High Concentrations of Vitamin C on Cancer Cells. *Nutrients* 2013, 5, 3496-3505.
17. Kontek Renata, Kontek Bogdan, Krzysztof Grzegorzycy. Vitamin C modulates DNA damage induced by hydrogen peroxide in human colorectal adenocarcinoma cell lines (HT29) estimated by comet assay in vitro. *Arch Med Sci* 2013; 9, 6: 1006–1012
18. Paiva Gerson S., Taft Carlton A., Carvalho Marcos C, de Souza Ivone A., Barbosa da Silva Elisângela C., Cavalcanti Karen P., Ronaldo F. L. Jr, Neil M. De la Cruz. A Comparative Study of the effects of Vitamins C and E in the Development of Sarcoma 180 in Mice. *Journal of Cancer* 2013; 4(9): 724-726.
19. Dominik Lipka, Jerzy Gubernator, Nina Filipczak, Sabine Barnert, Regine Süß, Mateusz Legut, Arkadiusz Kozubek. Vitamin C-driven epirubicin loading into liposomes. *International Journal of Nanomedicine* 2013;8 3573–3585
20. Pace A y cols. Vitamin E neuroprotection for ciplastin neuropathy: a randomized, placebo controlled trial. *Neurology*, 2010; 74 (9): 762-6.
21. Bravi1 F, J. Polesel, C. Bosetti1, R. Talamini, E. Negri, L. Dal Masa, D. Serraino, C. La Vecchia. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Annals of Oncology* 22: 202–206, 2011
22. Heinonen, O.P, Albanes D. Cancer Prevention Study Group The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers *N Engl J Med* 330 1029–35. 1994
23. Williams SR. Soluble Vitamins. In: Williams SR, Anderson SL., eds *Nutrition and Diet Therapy* St Louis: Mosby; 1997, p: 181-204
24. Olson J.A. Vitamina A, retinoids and carotenoids. In: Shils ME Olson Jan Shike , eds. *Modern Nutrition in health and disease*, 8a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994, p287-307
25. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007) *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective* (American Institute for Cancer Research, Washington, DC).
26. Anthony WN. Vitamin D. In: Ziegler EF Filer LJ, eds *Present knowledges in nutrition 7aed* Washington: ILSI Press; 1996 p.120-9
27. Ritu G 1 and Ajay Gupta. Vitamin D Deficiency in India: Prevalence, Causalities and Interventions. *Nutrients* 2014, 6, 729-775
28. Gui-Ling Huang, Lei Yang, Ming Su, Shao-Kang Wang, Hong Yin, Jia-Sheng Wang, Gui-Ju Sun. Vitamin D3 and Beta-carotene Deficiency is Associated with Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma - Results of a Case-control Study in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 201415 (2), 819-823
29. Pankaj G., Vashi, Kristen Trukova, Carolyn A Lammersfeld, Donald P Braun, Digant Gupta. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels in oncology. *Nutrition Journal* 2010, 9:60
30. Pankaj G., Vashi, Carolyn A Lammersfeld Donald P Braun and Digant Gupta Serum 25-hydroxyvitamin D inversely associated with body mass index in cancer. *Nutrition Journal* 2011, 10:51
31. Marinos Pericleous, Dalvinder Mandair, Martyn E. Caplin. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. Dec 2013; 4(4): 409–423.
32. Nutrition Advisory Group American Medical Association. Multivitamin preparations for parenteral use. Department of Foods and Nutrition 1975 *JPEN* 1979; 3(4): 258-62
33. Anaya Prado Roberto. Vitaminas Hidrosolubles y Su Efecto Sobre La Expresión Genética. *Revista Latinoamericana De Cirugía* 2012. Vol 2/No/1.
34. Van Guelpen B (2007). "Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease". *Scand J Clin Lab Invest* 67 (5): 459–73
35. Kim YI (2004). "Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer?". *Am J Clin. Nutr.* 80 (5): 1123–8
36. Dong-Hyun Kim, Stephanie A. Smith-Warner. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 November ; 21(11): 1919–1930
37. Borges VC, Ferrini MT, Waitzberg DL y cols., *Minales* In: Waitzberg DL ed *Nutricion oral, enteral y parenteral en la practica clínica* 3a ed Sao Paulo; Ateneo; 2000. P 117-48
38. Blackburn GL, Maini BS, Bistran BR et al. The effect of cancer on nitrogen, electrolyte, and mineral metabolism. *Cancer Res* 1977;37 ( 7 pt 2):2348-53
39. Bates J. Mc Clain CJ. The effect of severe Zinc deficiency on serum levels of albumin, transferrin an pre-albumin in man. *Am J Clin. Nutr.* 1981; 34(9);1655-60

40. Christudoss Pamela, R Selvakumar, Anna B Pulimood, Jude Joseph Fleming, George Mathew Zinc and Zinc Related Enzymes in Precancerous and Cancerous Tissue in the Colon of Dimethyl Hydrazine Treated Rats. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012. 13, 487-492
41. Manzanares Castro W. Selenio en pacientes Críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutrición Hospitalaria* 2007;22(3): 295- 306
42. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med*2005;
43. Vinceti Marco, Crespi Catherine M., Malagoli Carlotta, Del Giovane Cinzia, and Vittorio Krogh. Friend or Foe? The Current Epidemiologic Evidence on Selenium and Human Cancer Risk. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 31:305–341, 2013.
44. Richie John, Joshua E. Muscat, Irina Ellison, Ana Calcagnotto, Wayne Kleinman. Association of selenium status and blood glutathione concentrations in blacks and whites. *Nutr. Cancer*. 2011 April; 63(3): 367–375.
45. Fritz Heidi, Deborah Kennedy, Dean Fergusson Rochelle Fernandes, Kieran Cooley, Andrew Seely, Stephen Sagar, Raimond Wong, Dugald Seely Selenium and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis *PLoS One*. 2011; 6(11): e26259.
46. Blackburn GL., Bitrian BR. Maini BS y cols., Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient *J Parenter Enteral Nut*, 1977;1:11-22 Mc Callum Pd. Nutrition screening and assessment in oncology. In: Elliot, Molseed LL, Mc Callum PD Grant B, eds. *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*, 2nded Chicago IL: American Dietetic Association, 2006:44-53
47. World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (WCR/AICR). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: global perspective*. Washington: 1997.
48. González Machin Gustavo. *Trastornos en el Estado Nutricional del Paciente Oncológico*. Instituto Canario de Investigación del Cáncer ICIC. 2012
49. Cox JD, Stetz J, Pajak. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5):1341-6.
50. García de Lorenzo Abelardo. Inmunonutrición (farmakonutrición) análisis crítico de su empleo. *Revista nutrición clínica en medicina* 2012. pp 166-33.

Recibido: 01-07-2014

Aceptado: 15-10-2014