
DEFICIENCIAS MICRONUTRICIONALES CAUSADAS POR EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO. INTERACCIÓN FÁRMACO – NUTRIENTE. - Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor /a: Miriam López Nicolás
Director/a: M^a del Mar Blanco Rogel

Marzo – Julio 2019

Esta obra está bajo una licencia de:



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>



Reconocimiento-CompartirIgual

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/deed.es>

©opyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Índice

Resumen.....	5
Abstract.....	5
1. Introducción	7
2. Objetivos	11
3. Metodología.....	12
4. Resultados	15
5. Discusión.....	22
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	25
7. Conclusiones	27
8. Bibliografía.....	28

Índice de Tablas

Tabla 1	16
---------------	----

Resumen

El cáncer constituye un problema sanitario de gran magnitud debido a su incidencia y mortalidad. Para tratar el cáncer nos encontramos con diversos tipos de tratamiento, pero en nuestra revisión nos vamos a centrar en la quimioterapia. Los trastornos nutricionales son habituales en los pacientes oncológicos, y se ven afectados por la evolución del propio tumor, el tratamiento recibido y la situación basal del propio paciente. Sobre los trastornos nutricionales nos centramos en el desencadenado por los micronutrientes puesto que son esenciales para la vida. El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía respecto a las deficiencias micronutricionales por la administración de la quimioterapia. Se realizó una búsqueda de estudios que tuvieran en cuenta el impacto de la quimioterapia en el estado de los micronutrientes y cumplieran los criterios de inclusión. Siete estudios cumplían los criterios y se incluyeron en la revisión. A pesar de la desigualdad de estudios encontrados, se observan deficiencias de algunos micronutrientes como la vitamina D, vitamina B12 o algunos antioxidantes, como el selenio, relacionado con la administración de fármacos quimioterápicos; aunque no se han reportado deficiencias significativas. Se necesitan más estudios adicionales para evaluar si los niveles de micronutrientes se relacionan con el tratamiento exclusivamente, o también, se ven afectados por el curso de la enfermedad.

Palabras clave

Revisión, cáncer, quimioterapia, deficiencia de micronutrientes, vitamina D, selenio.

Abstract

Cancer is a major health problem due to its incidence and mortality. To treat cancer we find different types of treatment, but in our review we will focus on chemotherapy. Nutritional disorders are common in cancer patients, and are affected by the evolution of the tumor itself, the treatment received and the situation baseline of the patient. On nutritional disorders we focus on the triggered by micronutrients deficiencies by the administration of chemotherapy. A search was made for studies that took into account the impact of chemotherapy on the status of micronutrients and met the inclusion criteria. Seven studies met the criteria and were included in the review. Despite the inequality of studies found, deficiencies of some micronutrients such as vitamin D,

vitamin B12 or some antioxidants are observed, such as selenium, related to the administration of chemotherapeutic drugs; although no significant deficiencies have been reported. Additional studies are needed to asses whether micronutrient levels are related to treatment alone or are also affected by the course of the disease.

Key words

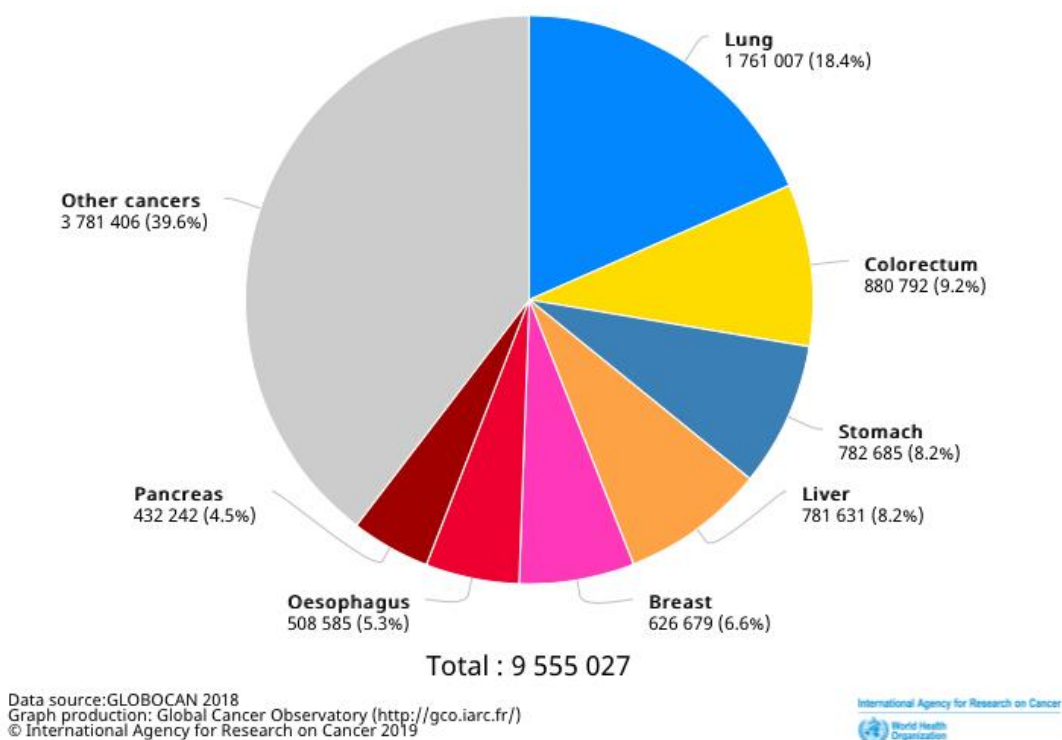
Review, cancer, chemotherapy, deficiencias micronutrients, vitamin D, selenium.

1. Introducción

Situación actual del cáncer

El cáncer constituye un problema sanitario de gran magnitud ⁽¹⁾ debido a su incidencia y mortalidad y, como publica la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), a través del proyecto GLOBOCAN 2018 ⁽²⁾, el cáncer causó en el año 2018 más de 9,5 millones de defunciones en todo el mundo, de las cuales, cerca del 70% se registran en países de ingresos medios y bajos. El impacto económico de esta enfermedad es sustancial y va en aumento desde el último informe emitido por la OMS ⁽³⁻⁴⁾.

Figura 1. Estimación de muertes causadas por los diferentes tipos de cáncer en el mundo en



2018.

Fuente: GLOBOCAN 2018

Tipos de tratamientos oncológicos

La innovación de los tratamientos oncológicos en los últimos años es significativa, los amplios estudios en el desarrollo del cáncer han permitido implementar nuevos fármacos, la gran mayoría de administración por vía oral ^(3,5).

Para tratar el cáncer nos encontramos con diversos tipos de tratamientos (^{1,6,7}), como la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la inmunoterapia, la terapia dirigida, la terapia hormonal, la terapia fotodinámica o la terapia láser; pero con el fin de dirigirnos hacia el objetivo de nuestro trabajo, nos vamos a centrar principalmente en la quimioterapia (QT).

La QT (⁸) consiste en la administración de fármacos que actúan a nivel sistémico mediante la interrupción del ciclo celular, independientemente de su vía de acceso al organismo, con el fin de destruir las células cancerosas, aunque por su potencia de acción también pueden ser 'citotóxicos' y, al no diferenciar entre células, dañar células sanas. El ciclo celular se compone de cuatro etapas, y los fármacos se clasifican o bien por sus efectos en el ciclo celular o por sus propiedades bioquímicas; algunas clases de fármacos quimioterápicos son (⁸⁻¹⁰):

- Agentes Alquilantes. – lesionan el ADN e interviene en la replicación celular. Provocan acción citotóxica. (Por ejemplo: *cisplatino*).
- Antimetabolitos. – Interfieren en el metabolismo de los componentes del metabolito, específicamente en la síntesis de los ácidos nucleicos. (Por ejemplo: *metrotexato*).
- Antibióticos Antitumorales. – Inhiben la duplicación del ADN/ARN (Por ejemplo: *antraciclinas*).
- Alcaloides de la Vinca. – Inhiben la fase de la mitosis dentro del ciclo celular. (Por ejemplo: *Vincristina*).

Al igual que con otros tratamientos, los pacientes tratados con quimioterapia suelen sufrir efectos secundarios (^{1,8-11}), siendo los más significativos los relacionados con la nutrición, como anorexia, caquexia, náuseas, vómitos, diarreas, disfagia, deficiencias de micronutrientes, entre otros; también aparecen complicaciones que afectan al pronóstico y calidad de vida (¹²)

Para la prevención, el tratamiento y evaluación de los pacientes con cáncer es necesario un equipo terapéutico multidisciplinar para conseguir un manejo integral de la situación, recibiendo asistencia médica, psicosocial, nutricional y de cualquier necesidad que le surja. (^{1,13})

Estado nutricional en el paciente oncológico

Los trastornos nutricionales son habituales en los pacientes oncológicos. Suelen estar presentes entre el 15-40% de los casos en el momento del diagnóstico e incluso en el 80% en fases más avanzadas (1,11-14).

El paciente oncológico puede presentar diversos estados de desnutrición, la gravedad depende del tiempo y estadio del tumor, del estado nutricional previo del paciente, del tratamiento oncológico recibido, para nuestra revisión nos vamos a centrar en la quimioterapia, y del equipo sanitario a cargo (1,5,13,14), y, según varios estudios, la coexistencia de desnutrición con la enfermedad está asociada a un peor pronóstico (15,16).

Respecto a este impacto nutricional casi siempre nos fijamos en el estado nutricional de macronutrientes, como proteínas, carbohidratos y grasas; dejando a un lado la parte micronutricional. De ahí el **objetivo** de mi estudio, de realizar una búsqueda más acotada de las deficiencias micronutricionales, entendiendo como micronutrientes minerales y vitaminas que requiere nuestro organismo para su adecuado funcionamiento; ya que, aunque no proporcionan energía como los macronutrientes, son imprescindibles para la regulación de la función celular. (17)

Existe mucha bibliografía que resalta la importancia de la valoración del estado nutricional tanto en la evaluación, diagnóstico e intervención, con un seguimiento periódico; pero cuando se refieren a dicha valoración mayoritariamente nombran el control del peso, del índice de masa corporal (IMC) y/o emplean test de detección de desnutrición (Por ejemplo, el *Malnutrition Screening Tool*) (11,18,19), pero, poco nombran el control del estado de biomarcadores de vitaminas o minerales.

Los estudios sugieren que los micronutrientes sirven como cofactores en varias vías metabólicas y enzimáticas y, una disminución en su concentración puede facilitar el proceso de desnutrición que tiene lugar en los pacientes con cáncer. (20)

Por ello la importancia de su concentración en nuestro organismo a niveles adecuados, ya que cuando existen déficit de vitaminas y minerales se altera el funcionamiento celular. (21,22)

Muchos de los efectos secundarios asociados a la quimioterapia son producidos de forma indirecta por estas deficiencias micronutricionales. (12,14) De ahí la relevancia de

dirigir la búsqueda bibliográfica a la *deficiencia de los micronutrientes inducida por el tratamiento con fármacos quimioterápicos.*

2. Objetivos

Objetivo general

- Determinar las deficiencias de micronutrientes descritas con la administración de quimioterapia.

Objetivos específicos

- Revisar las deficiencias de micronutrientes específicos causados por la quimioterapia en los pacientes oncológicos.
- Determinar el mecanismo de las interacciones propias de los fármacos quimioterápicos y los micronutrientes.
- Averiguar los posibles efectos secundarios derivados de déficits de vitaminas y minerales en los pacientes bajo tratamiento por quimioterapia.

Preguntas investigables

- ¿Se conocen las posibles interacciones específicas del tratamiento quimioterápico sobre los diferentes micronutrientes?
- ¿Se deberían implementar estudios rutinarios sobre el estado de los micronutrientes antes, durante y después del tratamiento por quimioterapia?
- ¿Es posible que estas deficiencias micronutricionales que, a priori, no se tienen en cuenta en la valoración del estado nutricional, puedan causar disminución en la calidad de vida del paciente oncológico, y sean un punto a trabajar?

3. Metodología

Tipo de estudio

Para la realización del presente trabajo he llevado a cabo una **Revisión Bibliográfica**, a través de la cual, he analizado la información presente en los artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos diez años hasta el momento actual (mayo 2019). He incluido artículos previos a la fecha citada porque disponen de información con relevancia significativa.

Estrategias de búsqueda y palabras clave

La búsqueda de información se ha centrado en diferentes páginas de sociedades científicas y en diferentes bases de datos y bibliotecas científicas, descritas a continuación:

- **Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer** (<https://www.iarc.fr>)
- **Organización Mundial de la Salud** (<https://www.who.int/es>)
- **Instituto Nacional del Cáncer** (<https://www.cancer.gov/espanol>)
- **Sociedad Americana de Oncología Clínica** (<https://www.asco.org>)
- **Sociedad Americana del Cáncer** (<https://www.cancer.org>)
- **PubMed** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- **Google Scholar** (<https://scholar.google.es>)
- **ScienceDirect** (<https://www.sciencedirect.com>)
- **Scielo** (<https://www.scielo.org/es/>)
- **Redalyc** (<https://www.redalyc.org/home.oa>)
- **Springer Link** (<https://link.springer.com/>)

También se ha utilizado los recursos electrónicos ofrecidos a través de la biblioteca de la UOC y la estrategia *‘bola de nieve’* con la que, a partir de un artículo bastante importante, he revisado su bibliografía y he obtenido otros artículos, los cuales pueden que no estuvieran dentro del período de diez años y que sean anteriores.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo con estudios en castellano, inglés o alemán.

Las palabras clave y/o términos MeSH: *cáncer, cancer, Krebs, tratamiento, treatment, Behandlungt, oncológico, oncological onkologisch, quimioterapia, chemotherapy, Chemotherapie,, micronutrientes, micronutrients, Mikronährstoffe, interacción, interaction, Interaktion, vitamina, vitamin, Vitamin, minerales, minerals, Mineralien, deficiencia, deficiency, Mangel..*

Se ha realizado la búsqueda nombrando los anteriores términos y los operadores booleanos AND y OR.

Criterios de selección

Como criterios de selección de los diferentes artículos se ha tenido en cuenta:

Criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con la nutrición y el cáncer.
- Artículos que incluyan la palabra 'quimioterapia'
- Artículos que incluyan la palabra 'micronutriente/s', 'vitamina/s' o 'mineral/es'.
- Artículos que tengan en cuenta el impacto de la quimioterapia sobre el estado de los micronutrientes.
- Artículos tanto de revisión, observacionales, de casos clínicos, como de intervención; realizados en seres humanos.
- Artículos en inglés, castellano o alemán.
- Artículos publicados en el periodo de los últimos diez años.

Criterios de exclusión:

- Artículos que se refieran a la radioterapia u otra terapia distinta a la quimioterapia, o combinación de varias terapias oncológicas.
- Artículos basados en estudios en animales o in vitro.
- Artículos en otra lengua distinta al inglés, castellano o alemán.
- Artículos que basen su tratamiento en otras enfermedades crónicas distintas del cáncer.
- Artículos de acceso restringido o que no estén completos.

Sistema de lectura crítica utilizado

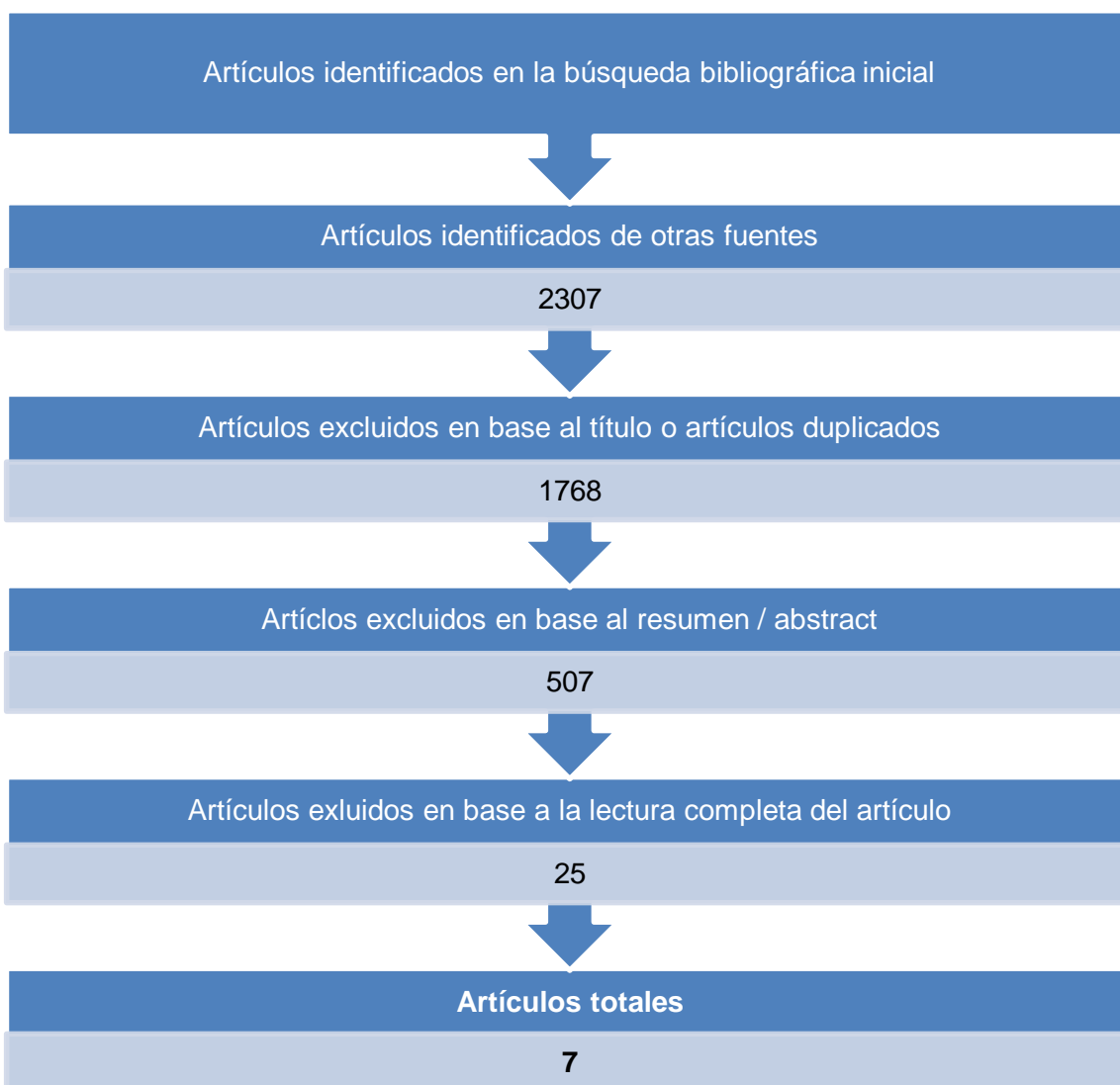
En total, descartando los artículos que no cumplían los criterios de selección, que no se ha podido acceder a ellos por completo o estaban duplicados, se han seleccionado 7 artículos que hablan sobre la posible relación entre la quimioterapia y las deficiencias micronutricionales.

4. Resultados

La búsqueda inicial en la base de datos PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, SpringerLink de la palabra clave “micronutrient” relacionada con el resto de palabras clave y términos MeSH dio como resultado un total de 2307 artículos. Los filtros empleados ante dicha búsqueda fueron: “Clinical Trial”, “Review”, “Systematic Reviews”, a 10 años, estudios realizados en humanos y que tuvieran disponible el texto gratis de manera gratuita.

Debido a la desproporción de artículos encontrados en base a las palabras clave, la relevancia de los estudios se evaluó con un enfoque jerárquico sobre la base del título, el resumen y el manuscrito completo. Muchos de los artículos que aparecieron, no tenían concordancia con el objetivo de estudio.

En el siguiente diagrama de flujo se ha detallado cual fue el proceso de selección:



Fuente diagrama de flujo: Elaboración propia

Los artículos seleccionados definitivamente se ordenaron por fechas de publicación (primero el más reciente) y se exponen en la **Tabla 1**:

Autor / Año	Nº de muestra	Tipo de cáncer	Tipo de QT*	Clase de MN**	Resultados
Oosteron N. et al (2019)	99 niños	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Metotrexato	Vitamina D	Los niveles de 25(OH)D ₃ disminuyeron significativamente
Pineda-Moncusí M et al (2018)	691 Mujeres enfermas de cáncer (460 reciente BC y 231 a largo grupo control de 294 mujeres sanas)	Cáncer de mama	No se especifica	Vitamina D	Se encuentra relación entre la quimioterapia y la posible fotosensibilidad que causa y los bajos niveles de 25(OH)D
Charehbili A et al (2016)	250 pacientes asignadas al azar en un estudio previo	Cáncer de mama	Quimioterapia neoadyuvante con o sin ácido zoledrónico	Vitamina D	Se confirmó una disminución media del nivel sérico de vitamina D al final de la quimioterapia en el grupo que sólo recibió quimioterapia
Schloss JM et al (2015)	1 caso clínico	Cáncer de mama	Quimioterapia con citotóxicos	Vitamina B12 (cobalamina)	Los niveles de vitamina B12 pasaron de 107 pmol/L a 29 pmol/L tras la

					quimioterapia
Weijl NI et al (2004)	48 pacientes	Diversos tumores malignos (testicular, gastrointestinal, urogenital, cuello, entre otros)	Cisplatino	Vitamina E, C y Selenio	En el grupo placebo se comprueba una leve reducción en la vitamina C total, en los demás no hay cambios significativos; en el grupo de intervención (que es el que recibe la bebida con micronutrientes añadidos) no vemos cambios significativos. En ambos grupos disminuyeron las concentraciones plasmáticas de magnesio.
Pazirandeh A et al (1999)	20 pacientes	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Hormonas, antimetabolitos, antibióticos y alcaloides vegetales	Selenio	La disminución de Selenio en los niños con LLA puede deberse a la administración de medicamentos utilizados en la quimioterapia

Heuberger W et al (1998)	10 pacientes	Diversos tumores (pulmón, lengua, laringe)	Cisplatino (y otro fármacos concomitantes)	Carnitina	La excreción renal de carnitina total aumentó desde el primer día de tratamiento con cisplatino y permaneció durante los dos días siguientes
--------------------------------	-----------------	---	--	-----------	--

*QT: Quimioterapia; **MN: Micronutriente

Tabla 1. Artículos de revisión bibliográfica

Ooseron N et al (2019):

Estudio prospectivo realizado en 99 *pacientes* pediátricos con *Leucemia Linfoblástica Aguda* (LLA) que fueron tratados entre 2004 y 2012 para *comprobar la prevalencia de déficit de vitamina D* en estos pacientes y la asociación entre los niveles de vitamina D y la mucositis oral inducida por *altas dosis de metotrexato* (HD-MTX).

Como variable para averiguar la deficiencia de vitamina D, se utilizó los metabolitos 25-hidroxivitamina D (25(OH)D₃) y 24,25-dihidroxivitamina D (24,25 (OH)₂ D₃); que son la fórmula circulante de la vitamina D en nuestro organismo.

Los niveles de 25(OH)D₃ son diferentes según edad e IMC del paciente, pero no se asociaron con el desarrollo de la mucositis, por lo que no formaron parte de factores de confusión, considerándose un análisis univariable.

La toma de muestras para medir los niveles de vitamina D se recolectaron antes y dos semanas después del tratamiento con HD-MTX.

Como resultados se obtuvieron que los niveles de 25(OH)D₃ disminuyeron significativamente entre T0 y T1 en los pacientes con mucositis oral grado NCI \geq 3. Una disminución de 10 mmol/L de 25(OH)D₃ durante la terapia de HD-MTX multiplica por 1,6 las probabilidades de desarrollar mucositis oral.

No se encontró explicación de si la deficiencia de vitamina D precedió a la aparición de mucositis o viceversa. Analizaron que este tema requiere más investigación.

Pineda-Moncusi M et al (2018):

Estudio observacional de cohorte que compara los niveles séricos del precursor de la vitamina D (25(OH)D) entre mujeres posmenopáusicas de la región mediterránea diagnosticadas de cáncer de mama y mujeres de las mismas características, pero sanas.

La principal variable que se mide es el nivel sérico de 25(OH)D; aunque también se utilizaron la edad, el IMC y el estado de la quimioterapia. Se seleccionaron como factores de confusión: edad, IMC y temporada de extracción.

La muestra total fueron 985 participantes, 691 paciente de cáncer de mama (recogida la información de la cohorte B-ABLE), desde enero de 2006 hasta junio de 2017, y que se dividen en dos subgrupos; y 294 mujeres sanas. Se detectaron diferencias en los niveles séricos de los tres grupos (reciente-BC, a largo plazo-BC y no BC), el grupo reciente-BC tuvo mayor déficit de 25(OH)D; aunque en reglas generales toda la muestra lo tenía a un nivel insuficiente.

Se encuentra relación entre la quimioterapia y la posible fotosensibilidad que causa y los bajos niveles de 25(OH)D. Aunque existe una limitación en el estudio, que consiste en no ser una medición en el mismo momento del diagnóstico, sino un mes después del último ciclo de quimioterapia.

Charehbil A et al (2016):

Pacientes que participaron en un estudio previo que asignó al azar a 250 pacientes con cáncer de mama temprano a quimioterapia neoadyuvante con o sin ácido zoledrónico; el grupo con ácido zoledrónico también recibieron suplementos de vitamina D y calcio.

Se extrajeron muestras de sangre en el inicio y antes del último ciclo de quimioterapia para medir los niveles de vitamina D. También se evaluó la respuesta patológica. El objetivo fue doble, en primer lugar, evaluar si la quimioterapia se asoció a cambios en los niveles séricos de 25-OH vitamina D₃; y en segundo lugar determinar una posible asociación entre los niveles iniciales de vitamina D, los niveles después de

la quimioterapia neoadyuvante y los cambios en estos durante la quimioterapia en la respuesta patológica.

Se confirmó una disminución media del nivel sérico de vitamina D al final de la quimioterapia en el grupo que sólo recibió quimioterapia, en contraste del grupo que también recibió ácido zoledrónico, donde no se observó dicha disminución. Dicha disminución varió según en la época del año donde se comenzó el tratamiento.

Schloss JM et al (2015):

Estudio de un caso clínico de una paciente de cáncer de mama, miembro de un ensayo clínico para la Neuropatía Periférica Inducida por la Quimioterapia (NPIQ) resultó deficiente en vitamina B12 tras la administración de quimioterapia.

Esta paciente tenía parámetros sanguíneos normales de vitamina B12 antes de la quimioterapia, por lo que este caso indica que la administración de la quimioterapia puede disminuir la concentración de vitamina B12 en ciertos pacientes, y como consecuencia, dicho paciente puede estar predispuesto a desarrollar neuropatía periférica.

Los niveles de vitamina B12 pasaron de 107 pmol/L a 29 pmol/L tras la quimioterapia; valor que remontó tras la administración de vía intramuscular y oral de vitamina B12.

Weijl N I et al (2004):

Trata de un estudio aleatorio doble ciego controlado por placebo. Muestra de 48 pacientes que se dividen en dos grupos, el grupo de intervención recibe un suplemento de micronutrientes antioxidantes (compuesto por vitamina C, E y selenio), y el grupo placebo, la misma bebida, pero sin los micronutrientes añadidos.

Ambos grupos tomaron las bebidas desde los 7 días antes de comenzar la quimioterapia hasta 3 semanas después de finalizarla. Recibieron mismas dosis de cisplatino.

Comenzaron el tratamiento de quimioterapia teniendo concentraciones más elevadas de micronutrientes el grupo de intervención. En el grupo placebo se comprueba una

leve reducción en la vitamina C total, en los demás no hay cambios significativos; en el grupo de intervención no vemos cambios significativos. En ambos grupos disminuyeron las concentraciones plasmáticas de magnesio.

A pesar de tener ambos grupos niveles distintos de antioxidantes durante la intervención, ambos sufrieron los mismos efectos secundarios adversos.

Puede que el fracaso de obtener resultados del presente estudio se debiera a un cumplimiento deficiente.

Pazirandeh A et al (1999):

El grupo intervención está compuesto por 20 niños entre 3 y 8 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA), de los cuales se prepararon sus muestras de suero sanguíneo, y un grupo control con 30 niños sanos. El grupo de intervención se dividió en dos, L1 y L2.

Se observaron diferencias significativas en ambos grupos de intervención antes y después de la quimioterapia:

- L1: 118,45 µg/L ± 21,48 µg/L vs 76,22 µg/L ± 8,76 µg/L, respectivamente.
- L2: 103,00 µg/L ± 33,12 µg/L vs 86,09 µg/L ± 19,89 µg/L, respectivamente.

El estudio muestra que no hay diferencias iniciales en el selenio sérico entre niños sanos y niños con (LLA), por lo que la disminución de Selenio en los niños con LLA puede deberse a la administración de medicamentos utilizados en la quimioterapia.

Heuberger W et al (1998):

Estudio de 10 pacientes con edad media de 55 años e IMC de 24 kg/m² tratados con quimioterapia con cisplatino.

La excreción renal de carnitina total aumentó desde el primer día de tratamiento con cisplatino y permaneció durante los dos días siguientes. Tras 7 días se normalizó la excreción de carnitina por la orina.

5. Discusión

Centramos nuestra mirada al estudio de los micronutrientes, puesto que, como su definición dice, son *esenciales* para la vida, son necesarios para todo tipo de metabolismo celular; actúan como cofactores enzimáticos y metálicos y por estas razones es recomendado su aporte diario en personas sanas. Nuestro planteamiento debe dirigirse a los pacientes con patologías crónicas, con intervenciones recientes, grandes quemados y, por supuesto, pacientes oncológicos y, si las necesidades de micronutrientes pueden verse incrementadas. (21,22)

Según los resultados obtenidos de la selección de artículos válidos en la revisión bibliográfica, se entiende que algunos fármacos quimioterápicos, independientemente de su vía de administración, puede disminuir la concentración de algunos micronutrientes.

Como limitación a la hora de realizar nuestra revisión bibliográfica, ha sido difícil encontrar información concluyente, ya que se han encontrado pocas referencias de estudios basados en seres humanos y que reflejen la interacción propiamente dicha entre los diferentes fármacos quimioterápicos y los micronutrientes, señalando que causen deficiencia o no de estos.

Tras la búsqueda se ha comprobado la gran existencia de estudios que hablan sobre la suplementación de micronutrientes, del efecto de dicha suplementación sobre el pronóstico del cáncer, estudios que se refieren a las deficiencias causadas por el propio tumor o por otros tratamientos, como la radioterapia o la cirugía; o incluso de cómo las deficiencias basales de la persona pueden provocar mayor o menor incidencia a padecer determinadas neoplasias; también estudios en modelos *animales* o *in vitro*, pero todos ellos han sido excluidos de los resultados finales, porque no muestran la realidad de lo que buscamos en nuestro objetivo inicial.

Como puntos débiles, podemos destacar que, la mayoría, son estudios observacionales y no experimentales (23,24,25) y con muestras reducidas (23,26,27,28,29); No se estudian resultados a largo plazo por regla general. Por lo que, la controversia está en, que no hemos hallado artículos de mayor calidad debido al *tipo de patología* y a las *herramientas de estudio* no lo creen importante y, tal vez faltaría poner más énfasis en valorar este estado micronutricional en los pacientes. Algunos estudios nos hablan de quimioterapia en general y no del fármaco en concreto (24-26).

Como puntos fuertes, se puede resaltar que encontramos la respuesta a si se conocen las posibles interacciones específicas al tratamiento quimioterápico sobre los

diferentes micronutrientes; bien es cierto que ni de todos los fármacos quimioterápicos, ni de todos los micronutrientes; pero lo suficiente para plantearnos seguir investigando al respecto y para abrir nuevas líneas de investigación.

De los resultados obtenidos sobre algunos micronutrientes, se ha hecho una comparativa sobre su deficiencia y su papel en el desarrollo de la propia enfermedad o de otras.

Interacción sobre vitamina D

Existe la evidencia de que con altas dosis de *metotrexato* o con tratamiento quimioterápico en general, disminuyeron considerablemente los niveles de vitamina D ⁽²³⁻²⁵⁾ en pacientes con leucemia linfoblástica aguda ⁽²³⁾ y con cáncer de mama ^(24,25).

Estudios actuales sugieren asociación inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama ⁽³⁰⁻³²⁾, con el riesgo de diversos tumores ⁽³³⁾ así como los niveles altos de vitamina D se vinculan con un menor riesgo de morbilidad y mejor pronóstico del cáncer ⁽³⁴⁾. Afirmando incluso, que un análisis de los niveles séricos de la vitamina D podría proporcionar la identificación de la población en riesgo y mejorar las estrategias de intervención ⁽³¹⁾, por lo que se refuerza la importancia de la implicación por parte del equipo médico para controlar los niveles de vitamina D en paciente con cáncer de mama que reciben quimioterapia ⁽²⁵⁾

Interacción sobre vitamina B12

Tras los resultados obtenido con el estudio del caso clínico donde se comprueba una disminución de los niveles de vitamina B12 tras la administración de quimioterapia y su posible relación con la Neuropatía Periférica Inducida por la Quimioterapia (NPIQ) ⁽²⁶⁾, patología común en pacientes oncológicos; resalta nuestra preocupación por la asociación entre los niveles de vitamina B12 y la NPIQ, y la prevención que pueden desempeñar las vitaminas del complejo B sobre la NPIQ, aunque se precisa ampliar esta línea de investigación ⁽³⁵⁾.

Comprobamos que sí existe interacción entre la administración de quimioterapia y una evidente disminución de los niveles séricos de vitamina B12 o la forma metabólica activa, la *holotranscobalamina* ^(36,37); incluso a pesar de los pacientes estar suplementados con vitamina B12 ⁽³⁸⁾.

Tras la revisión podemos enfatizar que es vital realizar analíticas de sangre antes, durante y después del tratamiento con la quimioterapia para valora los niveles séricos

de los micronutrientes, y es algo que no se hace hasta ahora, o se hace una vez comenzado el tratamiento; con la limitación de poder hacer un seguimiento fiable y real.

Interacción sobre antioxidantes y otros micronutrientes

Tras comprobar los resultados vemos que hay estudios que sugieren la disminución de antioxidantes y otros micronutrientes, como el magnesio ⁽²⁷⁾ o el selenio ⁽²⁸⁾, tras la administración de quimioterapia. Y aquí, es donde surge el debate de si es beneficioso enriquecer la dieta o administrar suplementación de antioxidantes o no.

La quimioterapia es un gran pro-oxidante, con lo que disminuye considerablemente la capacidad antioxidante total, además de aumentar la concentración de cortisol; por lo que la cantidad de antioxidantes en los pacientes oncológicos queda disminuida. Con esto se propone, que es probable que mejorar la dieta o aplicar un tratamiento adecuado a mejorar la capacidad antioxidante pueda reducir la concentración de cortisol y mejorar las respuestas a las terapias de los pacientes. ⁽³⁹⁾

El debate surge el seguir existiendo bibliografía donde aseguran que la coexistencia del tratamiento quimioterápico y el uso de suplementos antioxidantes es controvertida; pero podemos lanzar la siguiente pregunta: Si los antioxidantes reducen la eficacia del tratamiento quimioterápico, ¿no se debería restringir el uso de frutas y verduras ricos en antioxidantes durante el mismo? ^(12, 40)

Las recomendaciones del aporte de micronutrientes para la población general, ¿se deberían revisar o ajustar para los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia?

Tras la exhaustiva revisión la mayoría de los artículos coinciden en la necesidad de realizar investigaciones adicionales para determinar más deficiencias que pueden contribuir a disminuir la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con cáncer y sometidos a quimioterapia.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Surge la propuesta de realizar una posible **intervención sobre valoración nutricional en pacientes oncológicos**, para así poder dar respuesta a los interrogantes que nacen de nuestra revisión bibliográfica.

Sería interesante formular nuevas hipótesis para futuros proyectos de investigación, con base a las preguntas investigables con las que empezábamos nuestra revisión bibliográfica, tales como:

- ¿Es posible conocer a priori el estado micronutricional del paciente y en base a eso usar una terapia u otra?
- ¿Es posible identificar la interacción específica de cada fármaco con determinado micronutriente?

Propuesta de intervención:

Población diana: Destinado a pacientes con reciente diagnóstico de cáncer, para evitar posibles sesgos de deficiencias micronutricionales por el avanzado estadio del tumor.

Objetivo: Destinada a la valoración del estado nutricional de los pacientes oncológicos antes, durante y después de recibir el tratamiento quimioterápico. Conocer posibles deficiencias de micronutrientes y posibles ajustes a su alimentación, e incluso, saber si necesitan suplementación.

Ámbito de aplicación: Pacientes oncológicos con reciente diagnóstico, características similares de tratamiento, sin antecedentes de enfermedades crónicas que puedan modificar los parámetros de micronutrientes.

Aplicación: Todos los pacientes seguirían la misma dieta equilibrada. Y se trabajaría con las mismas herramientas de medición y trabajo:

- Herramientas de medición: controles analíticos donde se midieran los biomarcadores y su posible afectación en el transcurso del tratamiento, valorando la utilización de un fármaco u otro, o la ayuda de suplementos; medidas antropométricas de los pacientes
- Herramientas o propuestas de mejora para realizar esta intervención y no hemos encontrado en la revisión bibliográfica podrían ser:

- Bases de datos informatizada y accesible por el personal autorizado donde se muestren las depleciones micronutricionales causadas por los fármacos quimioterápicos.
- Sistema de alertas informáticas en la medicación, que aparezcan en farmacia hospitalaria, incluso en el historial del paciente, cuando se recete o se dispense el fármaco en cuestión.
- Contribuir a fomentar el equipo multidisciplinar (medico, farmacéutico, nutricionista, enfermera y personal en contacto con el paciente), donde se haga énfasis a nivel nutricional teniendo en cuenta las determinadas deficiencias, que tiene o que pueden aparecer, cuando se prepare la dieta o la suplementación, cuando se recete la medicación, se dispense o se administre.

Siempre debe ser planteada al paciente como una propuesta de mejora para alcanzar una buena calidad de vida en el transcurso de su enfermedad.

Duración: Mientras dure el tratamiento y se volverán a valorar periódicamente en los periodos de tiempo que se establezcan.

Aspectos éticos: Siempre se contará con la previa autorización del paciente.

7. Conclusiones

El paciente oncológico, debido al propio transcurso de la enfermedad, al tratamiento recibido y a su propio estado basal, suele sufrir trastornos nutricionales; de especial relevancia cuando se tratan de las deficiencias micronutricionales, ya que su existencia en nuestro organismo es el eje central del correcto funcionamiento del metabolismo celular.

Tras la recogida de los datos, la presente revisión bibliográfica concluye que existen ciertos fármacos quimioterápicos que pueden disminuir la concentración de algunos micronutrientes; aunque no se han reportado significativas deficiencias.

- Sobre el estado de la Vitamina D en los pacientes oncológicos, debe ser controlado, en especial en los pacientes bajo tratamiento con antimetabolitos como el metotrexato. Y por su relación con el pronóstico de la enfermedad.
- Sobre la concentración de la vitamina B12 en los pacientes oncológicos, debe ser chequeada, sobre todo por su asociación con la Neuropatía Periférica Inducida por la Quimioterapia (NPIQ).
- Sobre los diferentes antioxidantes y su suplementación o no, sigue existiendo controversia.

Se necesitan más estudios adicionales para evaluar si los niveles de micronutrientes se relacionan con el tratamiento exclusivamente, o también, se ven afectados por el curso de la enfermedad.

8. Bibliografía

1. Molina R. El paciente oncológico del siglo XXI. Maridaje terapéutico Nutrición – Oncología. Nutr Hosp. 2016; 33 (Supl. 1): 3-10.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
3. OMS| Cáncer [Internet]. [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Joaquín C. Análisis de las guías clínicas en Oncología. Nutr Hosp. 2016; 33 (Supl 1) 40-49.
5. Fort E, Arribas L, Bleda C, Muñoz C, Peiro I, Perayre M et al. Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. Nutr Hosp. 2016; 33 (Supl 1): 50-57.
6. Tipos de tratamiento [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [citado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
7. Tratamientos para el cáncer: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>
8. Qué es la quimioterapia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
9. Dickens E, Ahmed S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. Surgery. 2018; 36(3): 134-138.
10. Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia [Internet] American Cancer Society. 2016. [citado 27 de mayo de 2019] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
11. La nutrición en el tratamiento del cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/perdida-apetito/nutricion-pro-pdq>
12. Gröber U, Holzhauser P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA. Micronutrients in Oncological Intervention. Nutrients. 2016; 8(3):163.

13. De las Peñas R, Majem M, Pérez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol. 2019; 21 (1): 87-93.
14. Gröber U, Mücke R, Adamietz IA, Holzhauer P, Kisters K, Büntzel J et al. Kompletmentärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie. Der Onkologe. 2013; 19(2): 136-143.
15. Camblor M, Ocón, MJ, Luengo LM, Virizuela JA, Sendrós MJ, Cervera M et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos. Nutr Hosp. 2018; 35: 224-233.
16. García JM, Lupiáñez Y, Blanco M, Ruíz J, Medina JA, Cornejo I, et al. Adherencia y tolerancia como claves en la detención de la pérdida de peso en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia mediante una estrategia de suplementación precoz con una fórmula enteral hipercalórica e hiperproteica específica. Nutr Hosp. 2017; 34: 524-531.
17. FAO | Macronutrientes y micronutrientes [Internet] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2015 [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.fao.org/elearning/Course/NFSLBC/es/story_content/external_files/Macronutrientes%20y%20micronutrientes.pdf
18. Adrianza de Baptista G, Murillo C. Cáncer – vitaminas – minerales: Relación compleja. ALAN. 2014; 64 (4): 220-230.
19. Savino P. Nutrición y Metabolismo en el paciente oncológico. Med. 2018; 40 (2): 208-225.
20. Péter S, Navis G, H de Borst M, von Schacky C, van Orten-Luiten AC, Zhernakova A et al. Public health relevance of drug-nutrition interactions. Eur J Nutr. 2017; 56 (Supl 2): S23-S36.
21. Vandebroek AJ. Nutritional status in relation to treatment modalities. EJC Suppl. 2013; 11(2): 196-298.
22. Shenkin A. The key role of micronutrients. Clinical Nutrition. 2006; 25: 1-13.
23. Oosteron N, Dirks NF, Hell SG, de Jonge R, Tissing WE, Pieters R et al. A decreased in vitamin D levels is associated with methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. Supportive Care in Cancer. 2019; 27: 183-190.
24. Pineda-Moncusí M, García-Pérez MA, Rial A, Casamayor G, Cos ML, Servitja S. Vitamin D levels in Mediterranean breast cancer patients compared with those in healthy women. Maturitas. 2018; 116(2018): 83-88.

25. Charehbili A, Hamdy NAT, Smit VTHBM, Kessels L, van Bochove A, van Laarhoven HW et al. Vitamin D (25-OH D3) status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10/01). *The Breast*. 2016; 25(2016): 69-74.
26. Schloss JM, Colisimo M, Airey C, Vitetta L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 1843-1850.
27. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EGWM, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Cancer*. 2004; 40(2004): 1713-1723.
28. Pazirandeh A, Assadi Nejad M, Vossogh P. Determination of Selenium in Blood Serum of Children with Acute Leukemia and Effect of Chemotherapy on Serum Selenium Level. *J. Trace Elements Med. Biol*. 1999; 13: 242-246
29. Heuberger W, Berardi S, Jacky E, Pey P, Krähenbühl. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 503-508.
30. Lope V, Castelló A, Mena-Bravo A, Amiano P, Aragonés N, Fernández-Villa T et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and breast cancer risk by pathological subtype (MCC-Spain). *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018; 182: 4-13.
31. Wu Y, Sarkissyan M, Clayton S, Chlebowski R, Vagdam JV. Association of vitamin D3 level with breast cancer risk and prognosis in African-American and Hispanic women. *Cancers*. 2017; 9(10):144.
32. González-Fisher RF, Pérez-Jaime S, Buz K, Sotelo-Félix E, Álvarez Ordonca O, González HJ et al. Prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con cáncer de mama que viven en latitudes 21-22° Norte. *Rev Osteoporos Metab. Miner*. 2016; 8(4): 127:133.
33. Wu X, Hu W, Lu L, Zhao Y, Zhou Y, Xiao Z et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta Pharm Sin B*. 2019; 9(2): 203-219.
34. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC et al. Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival: A case-cohort analysis in the pathways study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(3): 351-357.
35. Scholoss J, Colosimo M. B Vitamin complez and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(2): 76.

36. Vu T, Amin J, Ramos M, Flener V, Vanyo L, Tisman G. New Assay for the rapid determination of plasma Holotranscobalamin II levels: Preliminary evaluation in cancer patients. *American Journal of Hematology*. 1993; 42(2): 202-211.
37. García A, Tisman G. Metformin, B12, and Enhanced breast cancer response to chemotherapy. *J Clin. Oncol*. 2010; 28(2): e19.
38. Tisman G, Kutik SJ, Khan YA. Chemotherapy – induced suppression of serum holotranscobalamin. *J Clin. Oncol*. 2009; 27: e20639.
39. Limberaki E, Eleftheriou P, Gasparis G, Karelekos E, Vassillis K, Petrou Ch. Cortisol levels and serum antioxidant status following chemotherapy. *Health*. 2011; 3(8): 512-517.
40. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J. Natl. Cancer Inst*. 2008; 100: 773-783.