



Revisión

Nutrientes y radioterapia; revisión de la literatura

Javier Luna¹, Enrique Amaya², M.^a Victoria de Torres³, M.^a Carmen Peña⁴ e Isabel Prieto¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud, Madrid. ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles.

³Hospital Universitario Fuenlabrada. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

Resumen

Introducción: la nutrición ejerce una importante influencia sobre los tratamientos y la calidad de vida del paciente oncológico. En la actualidad, la relación de los distintos componentes nutricionales con el tratamiento radioterápico es un tema de creciente interés.

Objetivos: evaluar la posible influencia de los macro y micronutrientes sobre la tolerancia y eficacia del tratamiento radioterápico, así como su papel en la modulación de la toxicidad crónica.

Material y métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica consultando las bases de datos MEDLINE y Biblioteca Cochrane online entre los años 2000 y 2015, seleccionando los trabajos más relevantes según factor de impacto. Los datos obtenidos de los estudios analizados se han expuesto por apartados según el tipo de nutriente.

Resultados: la mayoría de los estudios analizados presentan características comunes: pequeños tamaños muestrales, alta heterogeneidad en estudios de un mismo tema, escaso poder estadístico, pocos estudios prospectivos y aleatorizados. En el apartado de la fibra, su empleo como profilaxis y tratamiento de la enteritis rádica ha sido evaluado con resultados satisfactorios en algunos estudios, aunque la evidencia de su recomendación es todavía débil. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 tienen una gran potencialidad metabólica, aunque la evidencia de su beneficio se limita a estudios observacionales en determinados tumores. Entre los aminoácidos, la glutamina es el más estudiado, con resultados contradictorios en el aporte de beneficio en la mucositis oral, la esofagitis y la enteritis rádica. Las vitaminas y minerales constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con beneficio potencial por su actividad antioxidante y su posible efecto protector, disminuyendo la toxicidad producida por la radioterapia. Las dietas cetogénicas están comenzando a estudiarse clínicamente después de los prometedores resultados preclínicos.

Conclusiones: los estudios analizados muestran resultados contradictorios o poco concluyentes respecto a la influencia de los nutrientes en el tratamiento radioterápico. No se pueden establecer en la actualidad recomen-

NUTRIENTS AND RADIOTHERAPY; REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract

Introduction: nutrition is an important influence on treatments and quality of life of cancer patients. The relationship between different nutritional components and radiotherapy is today a topic of growing interest.

Objective: to evaluate the influence of macro and micronutrients on tolerance and effectiveness of radiotherapy and their role in modulating chronic toxicity.

Materials and methods: we performed a research of the published literature by consulting the MEDLINE database and Cochrane Library online between 1995 and 2015, relevant publications based on impact factor were selected. Data from the analyzed studies were exposed in sections by type of nutrient.

Results: most of the studies showed common features: small sample sizes, high heterogeneity, underpowered results and few prospective randomized studies. In the section of fiber, its use in prophylaxis and treatment of radiation enteritis has been successfully evaluated in some studies, although evidence of its recommendation is still weak. Omega 3 and omega 6 fatty acids have a high metabolic potential, however the evidence regarding this benefit is limited to observational studies in certain tumors. Among the amino acids, glutamine is the most studied, and controversial results of its effect on mucositis, esophagitis and radiation enteritis were found. Vitamins and minerals are a heterogeneous group of substances that showed potential benefit due to their antioxidant activity and their supposed protector effect against toxicity secondary to radiotherapy. Ketogenic diets are beginning to be clinically studied after promising preclinical results.

Conclusions: the analyzed studies show controversial or inconclusive results regarding the influence of nutrients in the radiotherapy. It has been not found strong

Correspondencia: Javier Luna Tirado.
Oncología Radioterápica, Fundación Jiménez Díaz.
Avda Reyes Católicos nº 2.
28040, Madrid.
E-mail:jluna@fjd.es

Recibido: 6-VII-2015.
Aceptado: 26-VIII-2015.

daciones claras sobre su papel. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados, bien diseñados, para poder establecer recomendaciones.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2446-2459)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9596

Palabras clave: *Radioterapia. Toxicidad. Macronutrientes. Micronutrientes.*

Introducción

En la actualidad existe un creciente interés por la influencia que la alimentación pueda tener en la prevención y curación del cáncer, no sólo respecto a la alimentación tradicional, sino que también se extiende al campo de los micronutrientes, antioxidantes y otras moléculas.

Pese al conocimiento exhaustivo de su funcionamiento y los beneficios potenciales que tienen en distintas áreas, la evidencia científica es todavía escasa. Sin embargo, representan en la actualidad un campo de gran desarrollo en el que se están realizando numerosos estudios preclínicos y clínicos.

Hemos realizado una revisión de los trabajos publicados de mayor impacto hasta la actualidad.

Fibra

La American Association of Cereal Chemist definió el concepto de fibra dietética en 2001 como “la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con completa o parcial fermentación en el intestino grueso. La fibra dietética incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias asociadas de la planta. Las fibras dietéticas promueven efectos beneficiosos fisiológicos como el laxante, atenúan los niveles de colesterol y de glucosa en sangre”. Una definición más reciente¹⁻² añade a la definición previa el concepto nuevo de fibra funcional o añadida que incluye otros polisacáridos no amiláceos como el almidón resistente, la inulina, diversos oligosacáridos y disacáridos como la lactulosa. En la actualidad, los dos conceptos más conocidos en torno a la fibra son (Tabla I).

Se ha demostrado efecto prebiótico en algunos tipos de fibra. El concepto de prebiótico fue introduci-

evidence about their role in patients receiving ionizing radiation. Well-designed, prospective and randomized studies are needed to establish recommendations.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2446-2459)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9596

Key words: *Radiotherapy. Toxicity. Macronutrients. Micronutrients.*

do por Gibson y Roberfroid en 1995 para referirse a “componentes no digeribles de la dieta que resultan beneficiosos para el huésped porque producen el crecimiento selectivo y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias del colon”³⁻⁵.

Los criterios para definir un prebiótico serán: Sustancia no alterable resistente a la digestión y absorción en el estómago y todo el intestino delgado, capacidad para ser hidrolizada y fermentada por la flora del colon y estimulación selectiva del crecimiento de bacterias saludables para el anfitrión⁵.

Los hidratos de carbono con mayor eficacia prebiótica son la inulina, los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos⁶⁻⁷.

La goma guar, un tipo de fibra soluble fermentable, promueve el crecimiento de bacterias probióticas pero también actúa como sustrato general de las bacterias colónicas por lo que no podría considerarse en sentido estricto como tal prebiótico⁸.

Unos 300.000 pacientes en USA y Europa van a necesitar radioterapia (RT) pélvica anualmente, de los que el 90% experimentará síntomas de distinta intensidad: cambios del ritmo intestinal (74%), urgencia (39%) e incontinencia fecal (37%)⁹.

De ellos, el 50% tendrá sintomatología crónica que impactará en su calidad de vida¹⁰⁻¹⁵.

La incorporación de nuevas técnicas de RT como la intensidad modulada pueden potencialmente disminuir las toxicidades a largo plazo¹⁶⁻¹⁸, pero el incremento de tratamientos concomitantes con quimioterapia (QT) y/o agentes biológicos, pueden incrementarla¹⁹.

Los cambios de ritmo intestinal conllevan malabsorción de lactosa, ácidos biliares, grasas, y proliferación bacteriana intestinal.

Un reciente metaanálisis concluye que el efecto modulador de la fibra es doble, incrementando la frecuencia basal en pacientes con tránsito enlentecido y reduciéndola en los que la tenían alta²⁰.

Tabla I

Características de los tipos de fibra

| <i>Fibra soluble</i> | <i>Fibra insoluble</i> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Elevada capacidad de retener agua | Escasa capacidad para formar soluciones viscosas |
| Disminución de la glucemia postprandial | Es mucho menos fermentable por la microflora |
| Atenuación de los niveles plasmáticos de colesterol | Disminución del tiempo de tránsito |

Se han realizado cinco estudios, tres de ellos randomizados y dos series de casos, para estudiar el efecto de la fibra en pacientes con RT pélvica.

El primer randomizado estudió el papel del *Psyllium* o psilio en la disminución de la incidencia y severidad de la diarrea en 60 pacientes sometidos a RT pélvica por cáncer ginecológico o prostático. Los pacientes recibieron una dieta pobre en residuos y baja en estimulantes (café y alcohol) en ambos brazos. Se demostró una reducción estadísticamente significativa en el brazo de psyllium en la incidencia y severidad de la diarrea (p 0.049 y 0.03 respectivamente). La disminución del uso de loperamida entre ambos grupos no alcanzó significación estadística²¹.

El segundo randomizado valoró el papel del *Psyllium* frente a codeína en el tratamiento de la diarrea. El estudio se cerró de manera prematura con 10 pacientes reclutados, cinco en cada brazo, debido a la falta de eficacia en el brazo de fibra pasando todos los pacientes a usar codeína²².

En la serie de Li Liu *et al.*²³, 156 pacientes fueron instruidos para seguir una dieta baja en residuos con restricción en cafeína, alcohol y especias, demostrando que en el grupo de pacientes que no siguieron las instrucciones, todos experimentaron una toxicidad grado 1, que revirtió haciendo la dieta, mejorando la sintomatología genitourinaria y gastrointestinal en el grupo de pacientes que siguieron dieta.

Pettersson *et al.*²⁴ realizaron un estudio randomizado en 130 pacientes con cáncer de próstata, aleatorizados a recibir consejos dietéticos de dieta baja en fibra insoluble y lactosa vs consejos estándar. Se evaluó la toxicidad gastrointestinal y la calidad de vida de los pacientes mediante EORTC QLQ-C30, QLQ-PR25 y GISEQ (cuestionarios efectos secundarios gastrointestinales). Se evaluó también la adherencia al tratamiento mediante un cuestionario alimenticio. Durante la radioterapia, el porcentaje de pacientes con síntomas intestinales fue menor en el grupo de intervención nutricional pero sin alcanzar significación estadística. Los mismos resultados fueron corroborados en la misma serie tras un seguimiento más prolongado a dos años²⁵.

En cuanto a los probióticos, prebióticos y simbióticos, existen cinco randomizados que reclutaron un total de 901 pacientes. Actualmente la evidencia es limitada para aconsejar su utilización para disminuir la diarrea aguda, debido a la poca calidad de los mismos y el bajo reclutamiento de alguno de ellos²⁶⁻³⁰.

Actualmente existe evidencia débil de la recomendación del uso de fibra dietética en el tratamiento y prevención de la toxicidad gastrointestinal por RT.

Aunque existen ventajas teóricas, los estudios realizados hasta el momento han fallado en demostrar diferencias estadísticamente significativas para recomendar el uso de manera sistemática de manipulaciones dietéticas en pacientes que van a ser sometidos a RT pélvica.

Son necesarios estudios de más calidad, con nuevas técnicas de RT y manipulaciones dietéticas, para intentar mejorar la toxicidad intestinal de los pacientes con irradiación pélvica.

Proteínas

Las proteínas constituyen el macronutriente más importante del organismo. La depleción proteico-calórica es la forma de depleción nutricional más importante en los pacientes con cáncer. El aporte exógeno de proteínas, como parte de suplementos nutricionales, puede frenar o revertir ese déficit proteico.

Apenas existen estudios clínicos con aporte exógeno exclusivo de proteínas en pacientes con cáncer y RT.

Todas las proteínas se constituyen a partir de 20 aminoácidos (aa). Los aa realizan una función fundamental en el organismo al ser las unidades de la estructura proteica y por su papel en el metabolismo.

Se dividen en:

- Aminoácidos esenciales (indispensables): deben obtenerse de fuentes exógenas.
- Aminoácidos no esenciales (dispensables): sintetizados en nuestro organismo a partir de precursores con carbono y nitrógeno.
- Aminoácidos “condicionalmente esenciales”: en condiciones normales pueden sintetizarse fisiológicamente, pero en situaciones de estrés metabólico, la demanda excede la producción endógena, siendo necesario un aporte exógeno.

En situaciones hipermetabólicas como el cáncer, los requerimientos de los aa condicionalmente esenciales aumenta. El aporte exógeno de estos aa en dosis superiores a las del consumo normal podría satisfacer las demandas metabólicas.

Hay estudios sobre el uso de Triptófano y Arginina en pacientes con cáncer, aunque su relación con RT todavía no ha sido determinada en estudios clínicos. Donde existe más literatura científica es en el uso de glutamina.

La glutamina es el aa más abundante del organismo. Su función como fuente de energía es fundamental para las células de rápida división celular.

En el paciente con cáncer, los requerimientos de glutamina del organismo pueden exceder la capacidad de síntesis. Ello, unido a la disminución de la ingesta y la toxicidad de los tratamientos oncológicos, puede conducir a un déficit de glutamina, que conllevaría una atrofia de mucosas, inmunodepresión y disminución de la síntesis proteica.

Este déficit puede impactar en la tolerancia a los tratamientos oncológicos, con reducción de dosis e interrupciones. La administración exógena de glutamina podría compensar ese déficit relativo, facilitando la tolerancia a los tratamientos oncológicos.

El papel de la glutamina en pacientes con cáncer ha sido estudiado en estudios preclínicos y clínicos, tanto como agente protector de toxicidad por RT y QT, como a nivel de la estimulación del crecimiento tumoral que su aporte exógeno podría producir.

Estudios preclínicos han mostrado un beneficio del uso de glutamina en la mucosa intestinal en los grupos que reciben RT, mediante un efecto trófico y reparador del daño de mucosa^{31, 32, 33}.

Los estudios clínicos de glutamina se han realizado en tres áreas fundamentalmente: esofagitis, enteritis y mucositis oral.

En 1990, una revisión sobre el beneficio de glutamina en enteritis rádica a partir de modelos preclínicos, determina que para su uso en humanos deben realizarse ensayos clínicos, en los que también se valore la posible influencia de glutamina en la estimulación del crecimiento tumoral³⁴. En 2003 se publican resultados de un ensayo fase III para determinar la eficacia y toxicidad de glutamina oral en la prevención de diarrea en pacientes con RT pélvica³⁵. Se aleatorizan 129 pacientes a 4 gramos/12 horas de glutamina versus placebo/ 12 horas. Se determinó el grado máximo e incidencia de diarrea a las 4 semanas de finalizar RT, a los 12 y 24 meses. Se concluye que no existe beneficio en el uso de glutamina. La mayor crítica a este trabajo es que la dosis de 8 gramos de glutamina al día puede ser insuficiente para conseguir un beneficio protector intestinal.

En 2011 se publican resultados de otro ensayo randomizado doble ciego³⁶, con 33 pacientes y una dosis mayor de 30 gramos al día en el grupo de glutamina. El tratamiento se realizó durante las cinco semanas de radioquimioterapia (RTQT) en cáncer de recto. Concluye que no existen diferencias en la frecuencia y severidad de la diarrea entre grupos.

Un estudio observacional del mismo año³⁷, determina la incidencia de diarrea durante y después de RT pélvica en pacientes con glutamina. Los resultados son similares a los datos publicados de series sin glutamina.

En 2013, se publican los resultados de un estudio³⁸ que divide a pacientes que reciben RT pélvica en dos grupos, uno con 45 gramos de glutamina al día y otro con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de diarrea pero sí en la severidad; en el grupo de glutamina no hubo diarrea G III-IV, mientras que en el grupo sin glutamina se alcanzó un 69% de diarrea G III-IV.

Otro ensayo randomizado³⁹, con 69 pacientes con RT pélvica/abdominal aleatorizados a 30 gramos de glutamina al día vs placebo, concluye con tasas de enteritis aguda similares entre grupos.

Un último estudio de 2015⁴⁰, aleatoriza a 69 pacientes con RT abdominal a 30 gramos de glutamina al día vs placebo. Se evaluó la incidencia de enteritis crónica, no aportando la glutamina efecto protector.

El primer estudio de relevancia en glutamina y prevención de esofagitis es el publicado en 2007 por Algara *et al.*⁴¹. Evalúan a 75 pacientes con cáncer de

pulmón que reciben RTQT. Se prescriben 10 g/8 h de glutamina. El 73% de los pacientes con RTQT secuencial y el 49% de los que reciben tratamiento concomitante, no presentan ningún grado de esofagitis. Se concluye afirmando que la glutamina podría ser útil en la prevención de esofagitis pero son necesarios estudios aleatorizados.

Topkan *et al.*⁴² analizan de forma retrospectiva 41 pacientes con cáncer de pulmón y RT torácica, 22 de los cuales reciben 30 gramos de glutamina al día durante el tratamiento. Se observaron menores tasas de esofagitis aguda y menos grave en el grupo de glutamina. Otro estudio retrospectivo de Topkan⁴³, analiza la esofagitis y posible influencia de la glutamina sobre el crecimiento tumoral en 104 pacientes con cáncer de pulmón con RTQT, el 54% con glutamina 10 g/8 h, el 46% con placebo. Con una media de seguimiento de 24.2 meses, la supervivencia fue similar entre grupos; en el grupo de glutamina se registraron menores tasas de esofagitis aguda e interrupciones, y menor pérdida de peso.

En mucositis, en el año 2000 se publican resultados de 27 pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) tratados con RT, randomizados a 16 g/día de glutamina versus placebo. El grado medio y la duración de la mucositis oral fue menor en el grupo de glutamina⁴⁴.

En 2006, un ensayo randomizado con 32 pacientes con CCC que reciben RTQT, 14 reciben aa (L-alanina y L-glutamina), 15 reciben placebo. Se objetivó una diferencia significativa en la incidencia y severidad de mucositis en el grupo de aa⁴⁵.

En 2013 se publica un retrospectivo con 117 pacientes con CCC o tumores torácicos que reciben RT. En el grupo que recibe glutamina, la incidencia de mucositis oral y esofagitis fue menor⁴⁶.

Por último, se publica en 2014 un estudio prospectivo y randomizado con 70 pacientes con CCC que reciben RT⁴⁷. Un grupo recibe 10 gramos de glutamina antes de la sesión, otro grupo recibe placebo. La mucositis G III- IV fue claramente menor en el grupo de glutamina, además, cuando apareció, su duración también fue menor.

No se ha demostrado en estudios clínicos el beneficio de glutamina en la prevención de enteritis rádica.

En esofagitis, los datos de los estudios publicados son positivos para el uso de glutamina; sin embargo, aún no se dispone de estudios aleatorizados.

En mucositis, los estudios publicados favorecen su uso como agente protector; eso sí, son estudios con muestras pequeñas y por tanto esta conclusión debe ser interpretada con prudencia.

Lípidos

Son un conjunto heterogéneo de moléculas orgánicas que cumplen importantes funciones en el organismo (reserva energética, función estructural, transporte de vitaminas liposolubles, hormonal – hormonas es-

Tabla II

Evidencia científica de glutamina y radioterapia

| <i>Evidencia científica de glutamina en pacientes con radioterapia</i> | |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enteritis | <i>Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy.</i> Kozelsky <i>et al. J Clin Oncol</i> 2003 ³⁵ |
| | Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded placebo controlled pilot study. Rotovnik <i>et al. Clin Nutr</i> 2011 ³⁶ |
| | Prevention of acute radiation enteritis: efficacy and tolerance of glutamine. Membrive Conejo <i>et al. Clin Transl Oncol</i> 2011 ³⁷ |
| | The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. Kucuktulu. <i>Support Care Cancer</i> 2013 ³⁸ |
| | Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. Vidal-Casariago <i>et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr</i> 2014 ³⁹ |
| | Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy on chronic radiation enteritis: a randomized controlled trial. Vidal-Casariago <i>et al. Nutrition</i> 2015 ⁴⁰ |
| Esofagitis | Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. Algara <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007 ⁴¹ |
| | Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. Topkan <i>et al. Lung Cancer</i> 2009 ⁴² |
| | Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Topkan <i>et al. BMC Cancer</i> 2012 ⁴³ |
| Mucositis | Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. Huang EY <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2000 ⁴⁴ |
| | Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. Cerchietti <i>et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006 ⁴⁵ |
| | Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. Vidal-Casariago <i>et al. Nutr Cancer</i> 2013 ⁴⁶ |
| | Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. Chattopadhyay <i>et al. South Asian J Cancer</i> 2014 ⁴⁷ |

teroides-, comunicación celular, procesos inflamatorios e inmunes,...). De especial interés en oncología son los ácidos grasos, implicados en funciones como la inflamación, inmunidad e inhibición de la carcinogénesis.

Los ácidos grasos esenciales son los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA): Ω -3, Ω -6, Ω -9, que no pueden sintetizarse en el organismo y deben ser aportados por la dieta. Los derivados de Ω -3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), son los más estudiados en el campo que nos ocupa.

Dada su intervención en la respuesta inmunológica, inflamatoria y metabólica, los ácidos grasos están involucrados en el proceso oncológico, así como en la respuesta a los tratamientos y la aparición de toxicidad con los mismos⁴⁸.

En la carcinogénesis participan múltiples factores: citoquinas, factores de crecimiento, estrés oxidativo...; la alteración de la cascada de la inflamación y del sistema inmunológico ocasiona el daño en el turnover, la diferenciación y la apoptosis celular. Los ácidos omega 3 podrían actuar a través de la regulación de diferentes enzimas o modulando los niveles de precursores de diferentes vías de activación. Podrían disminuir la proliferación tumoral, aumentar la apoptosis tumoral, mejorar la diferenciación celular y limitar la angiogénesis⁴⁹.

Los ácidos Ω - 6 Y Ω -3 tienen efecto proinflamatorio, siendo más débil en los Ω - 3. Ambos están involucrados en la producción de mediadores lipídicos de la inflamación, así como en la síntesis de metabolitos inmunorreguladores (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos)⁵⁰.

Se han publicado numerosos estudios que intentan probar la actividad protectora de los ácidos grasos Ω -3. Bougnoux *et al.* publicó una serie de pacientes con carcinoma de mama agresivo que recibieron una dosis diaria de 1.8 g de DHA objetivando la existencia de beneficios clínicos en el tratamiento con QT. La inhibición de la progresión tumoral y la prolongación de la supervivencia estuvieron en relación con el nivel plasmático de DHA sin efectos adversos.⁵¹

Otras publicaciones, sobre todo en cáncer de próstata, colon y gastrointestinal indican que el alto consumo de estos ácidos se asocia a una mejor evolución.⁵² Sin embargo, los metaanálisis que evalúan su impacto demuestran resultados contradictorios^{49, 53}. La revisión Cochrane no encuentra mejoría en los pacientes tratados con suplementos ricos en ácidos grasos frente a los tratados con suplementos hipercalóricos/hiperproteicos o sustancias orexígenas⁵³. Los aportes nutricionales mejoran la calidad de vida, la tolerancia a los tratamientos y disminuyen las estancias hospitalarias, pero no inciden en la supervivencia. Por el contrario, el metaanálisis realizado por Colomer *et al.* encuentra beneficios a nivel bioquímico, clínico y funcional con la administración de suplementos de EPA⁴⁹.

Los pacientes oncológicos presentan una gran demanda energética, tanto por la enfermedad tumoral como por los tratamientos antineoplásicos. Esto provoca un estrés metabólico caracterizado por una fase hipermetabólica con resistencia a la insulina. Se produce un aumento de la lipólisis sobre la lipogénesis para suplir los requerimientos energéticos del paciente. Al mismo tiempo se inician alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, que llevan al paciente a una situación crítica. Esta vía metabólica desemboca en caquexia tumoral⁵⁴. La malnutrición, la anorexia, la sarcopenia y la pérdida de peso que la acompañan, se asocian a un peor pronóstico. De hecho, la caquexia tumoral es un factor pronóstico independiente de la respuesta a los tratamientos y de la supervivencia⁵⁵. Teóricamente en este punto los ácidos grasos Ω -3 podrían revertir el proceso de la lipólisis al actuar como sustrato de las enzimas implicadas en el mismo.

Por otro lado, parece aumentar la sensibilidad de las células tumorales a varias drogas antineoplásicas como mitomicina C, ciclofosfamida y doxorubicina. De especial interés ha sido la combinación de RT con Ω -3 PUFAs. Los Ω -3 aumentaron los efectos antitumorales de la RT en modelos animales de CCC y tumores de mama.

Paccagnella *et al.*⁵⁶ publican un análisis retrospectivo de pacientes con CCC que recibieron soporte nutricional oral Ω -3 desde el inicio del tratamiento. Encontraron mejoría en la tolerancia a RTQT, con menor número de ingresos, estancias hospitalarias más cortas y menos interrupciones del tratamiento por toxicidad debido a la menor pérdida de peso.

Fang Cai *et al.*⁵⁷ evalúan la influencia de DHA y EPA en la eficacia de RT sobre dos líneas celulares de

cáncer colorrectal con diferente radiosensibilidad. Objetivaron inhibición de la progresión tumoral y aumento de la radiosensibilidad. Los Ω -3 PUFAs EPA y DHA aumentan considerablemente el efecto citotóxico de la RT en la línea celular radiosensible LS174T, mientras que en una línea celular radiorresistente HT-29 solo se observó un efecto aditivo. Según estos autores, los ácidos Ω -3 se podrían emplear como sensibilizantes a QT o RT en cáncer colorrectal. La mejoría en la eficacia de la RT se da a través de la inducción de peroxidación lipídica con la subsecuente modulación de la respuesta inflamatoria y finalmente conduciendo la célula hacia la apoptosis.

La toxicidad de los tratamientos antineoplásicos compromete su cumplimiento y disminuye los beneficios clínicos. La mejoría del efecto antitumoral se ha asociado a la reducción de la toxicidad mucocutánea de la RT y a una disminución de la vía COX2 de la inflamación^{58,59}.

Además, los ácidos grasos omega 3 podrían reducir la toxicidad interviniendo en la conservación y restauración de la masa muscular⁶⁰.

En resumen:

El aporte exógeno de ácidos grasos Ω -3 podría intervenir sobre el estado inmunológico, inflamatorio y metabólico del paciente oncológico.

Considerando el impacto de la inflamación en el inicio y el desarrollo del cáncer, una dieta rica en Ω 3 podría proteger frente a determinados tipos de cáncer.

Sólo los estudios observacionales en cáncer colorrectal, próstata y mama demuestran evidencia limitada en este sentido.

Pueden aumentar la eficacia citotóxica del tratamiento y disminuir la toxicidad.

Vitaminas y minerales

Numerosos efectos adversos de la radioterapia se han asociado con procesos de oxidación celular, los cuales aumentan las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres, reduciendo los niveles de antioxidante tisular y amenazando la integridad y supervivencia de las células sanas circundantes (Fig. 1). Por este motivo se han propuesto agentes antioxidantes como las vitaminas para potenciar la eficacia de los tratamientos protegiendo el entorno de las células sanas, aunque esta propuesta está llena de controversias en la literatura científica^{61,62}. Algunos estudios han puesto en evidencia descensos en los niveles en sangre de algunas de estas vitaminas y minerales en pacientes que reciben radioterapia^{63,64,65}, por lo que se podrían proponer intervenciones con micronutrientes que repusieran estas deplecciones manteniendo los niveles de antioxidantes, sin que ello significara una suplementación por encima de niveles fisiológicos.

Moss *et al.*⁶⁶ publicaron en 2007 una revisión sobre la interferencia radioterapia-antioxidantes. Entre sus conclusiones señalan la necesidad de estudios centra-

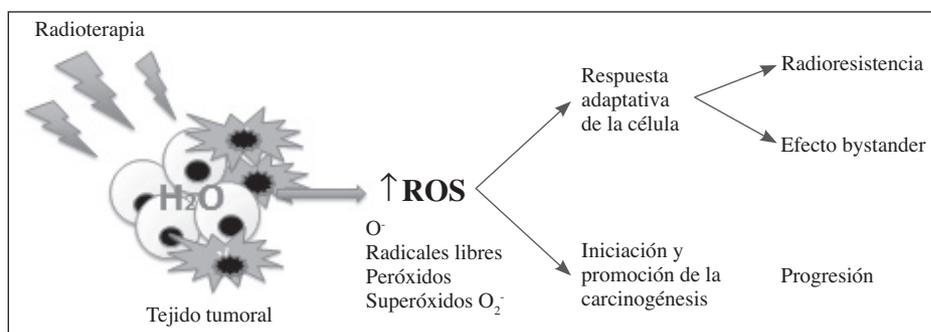


Fig. 1.—Estrés oxidativo y sus consecuencias al radiar tejido tumoral. ROS: Especies reactivas de oxígeno.

dos en el problema y demuestran que la evidencia recomienda suplementos de antioxidantes en la dieta ya que no interfieren con la eficacia de la radioterapia y mitigan posibles efectos adversos del tratamiento, en especial la radiodermatitis^{66,67}. Simone *et al.*⁶⁸ publicaron una revisión con 50 ensayos randomizados y estudios observacionales con antioxidantes que incluían vitaminas A, C, E B, D3, K3, selenio, cisteína y glutatión, como agentes únicos o en combinación. En sus conclusiones ratificaron las conclusiones de Moss *et al.*⁶⁶ y sugirieron un incremento de la eficacia de los tratamientos anti-cáncer con una mayor supervivencia atribuida a estos agentes.

En 2011, Nakayama *et al.*⁶² publicaron una revisión sistemática en un intento de generar guías clínicas basadas en la evidencia para el empleo de suplementos vitamínicos con los tratamientos de RTQT. Esta revisión hace una crítica sobre el escaso impacto de muchos de estos estudios por utilizar muestras pequeñas y presentar escaso poder estadístico como para sacar conclusiones. Los autores apuestan por estudios más homogéneos y rigurosos para poder definir qué combinación de vitaminas es la adecuada, en qué dosis y para qué tratamientos. Prasad *et al.*⁶¹ recomiendan en una revisión publicada en 2002 no extrapolar los resultados de unos estudios a otros y hacer un uso racional de estos suplementos según cada caso. Definieron distintas dosis de vitaminas con diferentes efectos en células tumorales y sanas, insistiendo en la importancia de las dosis y del momento en el que se tome el suplemento. Proponen el uso de vitamina C (8 gr/día), vitamina E natural (800 UI/día en la forma de a-tocoferol) y beta-carotenos naturales (60 mgr/día) divididos en dos dosis diarias como antioxidante con radioterapia.

Bairati *et al.* han revisado el papel de las vitaminas anti-oxidantes en tumores de cabeza y cuello. En sus conclusiones sugieren que altas dosis de a-tocoferol y beta-caroteno durante el tratamiento reducen la toxicidad de los efectos adversos y previenen de una posible pérdida de eficacia en el tratamiento atribuida a altas dosis de a-tocoferol^{69,70}. Nechuta *et al.* administraron vitaminas a 4877 pacientes con cáncer de mama y apoyan el uso de suplementos, especialmente de vitamina C y E, en los 6 meses sucesivos al diagnóstico de cáncer ya que parece asociarse a una reducción en el riesgo de mortalidad o recurrencia⁷¹.

La vitamina E o a-tocoferol es conocida por su acción frente el estrés oxidativo a nivel celular, por sus efectos anticancerosos⁷² y posibles efectos preventivos o incluso terapéuticos de la fibrosis radio-inducida⁷³. El efecto anticanceroso no ha sido demostrado en ensayos clínicos y es atribuido en cultivos celulares a su actividad pro-apoptótica frente a diferentes estirpes celulares tumorales mientras que apenas tiene efecto sobre las células sanas^{72,74}. La vitamina E aparece en muchos estudios unida a la pentoxifilina por ser un derivado de ésta un conocido inhibidor de la fosfodiesterasa, además de tener efecto vasodilatador, antioxidante y antiinflamatorio⁷³. Algunos estudios han demostrado la eficacia de pentoxifilina unida a la vitamina E en la prevención y tratamiento de la fibrosis radioinducida. Chiao y Lee⁷⁵ revisaron en 2005 el efecto de esta combinación en artículos publicados entre 1966 y 2004. Describen la ausencia de estudios randomizados o ensayos clínicos y concluyen que la vitamina E y la pentoxifilina consiguen una modesta regresión clínica de la fibrosis pulmonar radioinducida, considerándolo una buena opción para fibrosis sintomática. Hamama y col.⁷⁶ publicaron en 2012 el efecto anti-fibrótico de esta misma combinación en pacientes con enteropatía radioinducida. En 2014 se ha publicado un trabajo experimental realizado en animales comparando pentoxifilina, vitamina E y vitamina C en ratas sometidas a radioterapia pulmonar⁷³. En sus conclusiones, la combinación de vitamina E y pentoxifilina se mostró eficaz en la prevención de fibrosis pulmonar radioinducida. La adición de vitamina C no mejoró este efecto, aunque es un conocido antioxidante, modificador de radicales libres, efectivo en combinación con RT cuando se tienen en cuenta las especies reactivas de oxígeno⁷⁷.

La vitamina A actúa sobre las células de la retina, células madre progenitoras de células hematopoyéticas, conexiones neuronales y desarrollo del embrión⁷⁸. Una de sus iso-formas, el retinol, muestra actividad antioxidante, por lo que se ha estudiado en relación con el cáncer y la respuesta a los tratamientos, aunque las conclusiones de estos estudios no son claramente significativas para la práctica clínica^{65,71}.

Aunque la función de la vitamina D es fundamentalmente regular el metabolismo del calcio y la remodelación ósea, se han observado efectos anti-cáncer tras

analizar su mecanismo de acción a nivel molecular⁷⁹. La forma 1,25-dihidroxi-vitamina D interviene en procesos de reparación de ADN y actúa como inmunomodulador, lo que contribuye a la prevención del cáncer. En combinación con radioterapia parece que podría tener un efecto reparador sobre los queratinocitos dañados por la radiación.⁸⁰

Entre los minerales, el selenio es el elemento sobre el que más literatura científica existe en relación con RT. Algunos estudios demuestran en sangre descensos significativos de este elemento en pacientes con RT⁶⁵. La radiación podría inducir la transformación de células normales en tumorales, y la vitamina E y el selenio a altas dosis podrían proteger a las células de esta malignización. Otros autores muestran sus posibles efectos protectores frente a efectos adversos de los tratamientos. A este respecto, en 2006 la Cochrane Database⁸¹ publicó la investigación realizada por Denkert y Horneber demostrando que no había suficiente evidencia. Recientemente, una actualización que incluye 16 estudios con selenio y RT concluye que dosis de 200-500 $\mu\text{gr}/\text{día}$ de selenio no reducen la eficacia del tratamiento y ofrecen beneficios para distintos tipos de cáncer mejorando las condiciones generales de los pacientes⁸².

El magnesio se ha usado como regulador del movimiento intestinal en pacientes con cáncer de próstata. Lips y col.⁸³ realizaron un ensayo randomizado doble ciego con 46 pacientes en el brazo de tratamiento. Según sus resultados, el óxido de magnesio no es

efectivo para reducir los movimientos de la próstata intra-fracción durante la RT, por lo cual no existe indicación para su uso clínico.

La tabla III resume la escasa evidencia existente entre vitaminas-minerales y cáncer y detalla las referencias bibliográficas más relevantes.

Carbohidratos

La glucosa es la principal fuente de calorías en las fórmulas de nutrición enteral. Supone un 60-70% de las calorías necesarias para los pacientes con cáncer. Las guías actuales recomiendan que la ingesta de carbohidratos (CBH) en pacientes con cáncer no exceda el 40-50% de los requerimientos energéticos no proteicos⁸⁸. En el paciente con cáncer se produce una resistencia a la acción de la insulina que dificulta la utilización de la glucosa por los tejidos, especialmente el músculo, conduciendo a la existencia de hiperglucemia⁸⁹. Gran parte de los tumores utilizan la glucosa como fuente energética principal, metabolizándola de forma anaeróbica generando lactato (hiperlactacidemia). Esta vía metabólica de glucólisis produce menos energía que la fosforilación oxidativa del ciclo de Krebs, implicando un alto gasto de glucosa por parte del tumor. Además, está muy aumentada la vía de conversión del lactato generando glucosa mediante el proceso de neoglucogénesis hepática que consume mucho ATP por lo que es bastante ineficiente energéticamente. Asimismo, se

Tabla III

Resumen de la evidencia existente entre vitaminas-minerales y cáncer (referencias bibliográficas más relevantes)

| <i>Micronutriente</i> | <i>Efecto anti-cáncer</i> | <i>Efecto frente a la RT</i> | <i>Referencia</i> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Vitaminas A, C y E a altas dosis | Modifica la expresión de ciertos genes que interviene en procesos de diferenciación, reparación, inhibición del crecimiento y/o apoptosis en cultivos de células tumorales | Protegen la célula sana de la radiación y aumentan el efecto dañino sobre la célula tumoral | 61 |
| Vitaminas C y E | Disminuyen el riesgo de recurrencia o de recidiva de cáncer | | 71 |
| Vitamina E | Actividad pro-apoptótica frente a la célula tumoral | Previene y/o mejora la fibrosis radioinducida Protegen la célula sana de la radiación y aumentan el efecto dañino sobre la célula tumoral | 72 73 84 |
| Vitamina E y Pentoxifilina | Vasodilatador Antioxidante Antiinflamatorio | Previene y/o mejora la fibrosis radioinducida | 75 73 76 85 |
| Selenio | Sin evidencia | Sin evidencia | 81 |
| Vitamina C | Reducción de la mortalidad cáncer-específica en pacientes con cáncer de mama. | | 86 |
| Magnesio | Sin efecto | Sin efecto | 83 |
| Vitamina D | Procesos de reparación de ADN Efecto inmunomodulador del estroma y del sistema inmune | Reparador de queratinocitos dañados por la radiación | 79 80 87 |

puede producir síntesis de glucosa a partir de los aminoácidos liberados en la degradación muscular y del glicerol generado en la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo (ciclo de Cori)⁹⁰. De esta manera se genera también lactato que vuelve a ser usado por el hígado para producir glucosa. Se estima que el incremento del uso de la glucosa en el paciente con cáncer es del 40% y que puede inducir una pérdida de hasta 1 kilo de peso al mes^{89,90}.

Según las últimas publicaciones científicas la glucosa se considera el principal sustrato tumoral, por lo que se proponen dietas con restricción de CBH en este tipo de pacientes. Estas dietas se conocen como dietas cetogénicas (DC). Se componen de un alto contenido en grasas, moderado/bajo contenido en proteínas y muy bajo en hidratos de carbono, lo que obliga al cuerpo a quemar grasas en lugar de glucosa para obtener energía en forma de ATP. Generalmente, la relación grasa: proteínas/ carbohidratos es de 3:1 o 4:1. Las DC consiguen una distribución energética basada en grasas (90%), frente a un 8% de proteínas y sólo un 2% de carbohidratos⁹¹.

Actualmente existen 62 ensayos que evalúan las DC como terapia potencial para distintos tipos de enfermedades, de las cuales 11 ensayos están dirigidos a la utilización de las DC como una terapia adyuvante en cáncer. En la tabla III se resumen los principales ensayos. Schmidt *et al.*, en 2011, publicó los resultados de 16 pacientes que siguieron una DC que previamente habían fracasado al tratamiento oncológico habitual. Los resultados preliminares indican que los pacientes que fueron capaces de continuar con la DC más de 3 meses mostraron una mejor condición física, reducción del tumor o crecimiento tumoral lento^{91,92}. En una revisión basada en pacientes con tumores de cabeza y cuello, que típicamente tienen un alto consumo de glucosa, se ha demostrado que las DC se convierten en un tratamiento de apoyo. Las razones se sustentan en combatir la glucólisis tumoral, la protección de tejido normal del tejido tumoral haciéndolo más sensible al tratamiento radioterápico y quimioterápico, y colaborar en el mantenimiento de la masa corporal⁹³. Existen otros estudios fase I que están evaluando el impacto de las DC en la tolerancia al tratamiento de RTQT, calidad de vida y supervivencia en distintos tumores (pulmón, páncreas y SNC)⁹¹. En algunos ensayos se ha mostrado que las DC a veces exigen cambios importantes en el estilo de vida y su incorporación al contexto de la vida familiar representa un problema⁹².

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de RTQT, la mayoría están limitados por los efectos secundarios graves. Por tanto, hay una gran necesidad de enfoques adicionales con toxicidad limitada y que mejoren la respuesta tumoral. Las DC podrían representar una alternativa potencial dadas las diferencias metabólicas entre la célula tumoral y sana. Aunque no ha sido completamente aclarado el efecto anticanceroso que surge tras la combinación de las DC con el tratamiento de RTQT, su éxito en los estudios preclínicos

ha proporcionado el impulso para ampliar el uso de las DC en ensayos clínicos fase I que están actualmente en curso.

Discusión

Actualmente existe una mayor demanda de información sobre la alimentación que deben seguir los pacientes durante y una vez finalizados los tratamientos, así como sobre la influencia de nutrientes específicos en el proceso oncológico.

El efecto de los distintos macro y micronutrientes sobre los tratamientos oncológicos no ha sido suficientemente estudiado. El interés por este campo es muy reciente, de hecho, la gran parte de los estudios realizados han sido publicados en los últimos quince años.

La mayoría de los estudios publicados hasta el momento son retrospectivos u observacionales, presentan tamaños muestrales pequeños y una gran heterogeneidad (tipo y dosis de nutriente, tipo de cáncer, tratamiento oncológico recibido, presencia de otras variables). Ello conduce a resultados que deben ser interpretados con prudencia ya que la evidencia clínica sobre su uso no ha sido plenamente establecida.

Pese a todo, los estudios preclínicos y la experiencia clínica satisfactoria de numerosos grupos con el uso de macro o micronutrientes en el paciente con cáncer en tratamiento con RT hacen que siga siendo un apartado de gran interés con un enorme potencial.

Los estudios revisados sobre la fibra se centran en la prevención y tratamiento de la toxicidad intestinal. Cada vez se habla más de dar una entidad propia a la enfermedad pélvica post- radioterapia. La clave en el manejo de esta entidad sigue siendo la prevención, dada la ausencia de tratamientos con efectividad comprobada. Dicha prevención pasa por la mejora que aportan las nuevas técnicas de irradiación, que disminuyen la dosis de RT intestinal, así como el empleo de tratamientos médicos y/o dietéticos que hasta el momento no han mostrado un beneficio claro. Actualmente existe evidencia débil para la recomendación de fibra dietética en el tratamiento y prevención de la toxicidad gastrointestinal por RT. Deberían realizarse estudios de más calidad, con nuevas técnicas de RT y manipulaciones dietéticas para intentar mejorar la toxicidad intestinal de los pacientes con irradiación pélvica.

Existe un beneficio potencial del aporte exógeno de glutamina en los campos estudiados (esofagitis, enteritis y mucositis oral) en el paciente con cáncer. Sin embargo, los resultados clínicos actuales dejan muchos interrogantes, en gran medida por la escasez de estudios aleatorizados y por los pequeños tamaños muestrales de los estudios favorables al uso de glutamina. Otro foco de interés apenas sin desarrollar y de gran potencial es la interacción de otros aminoácidos como arginina o triptófano, o bien la combinación de aminoácidos, con RT.

Tabla IV
Estudios relacionados con el uso de DC en pacientes con cáncer

| Estudio | Investigador | Año | Lugar | Estado | Referencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ketogenic Diet Phase I for Head & Neck Cancer | Bryan G. Allen | 2013 | University of Iowa (EEUU) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975766?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=2 |
| Ketogenic Diet Treatment Adjunctive to Radiation and Chemotherapy in Glioblastoma Multiforme: a Pilot Study | Pavel Klein | 2014 | Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center (Maryland, EEUU) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302235?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=8 |
| Ketogenic Diet With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma | Adrienne C Scheck | 2014 | St. Joseph's Hospital and Medical Center. (Phoenix, EEUU) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046187?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=9 |
| Calorie-restricted, Ketogenic Diet and Transient Fasting During Reirradiation for Patients With Recurrent Glioblastoma | Johannes Rieger | 2012 | Johann Wolfgang Goethe University Hospitals (Germany) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01754350?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=11 |
| Pilot Study of a Metabolic Nutritional Therapy for the Management of Primary Brain Tumors | Kenneth Schwartz | 2012 | Michigan State University (EEUU) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535911?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=4 |
| Ketogenic Or LOGI Diet In a Breast Cancer Rehabilitation Intervention (KOLIBRI) | UlrikeKammerer | 2014 | Universitäts medizin Mannheim (Germany) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092753?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=7 |
| Ketogenic Diet as Adjunctive Treatment in Refractory/End-stage Glioblastoma Multiforme: a Pilot Study | Pavel Klein | 2013 | Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center (Maryland, EEUU) | Reclutamiento | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865162?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=10 |
| Ketogenic Diet With Concurrent Chemoradiation for Pancreatic Cancer (KETOPAN) | Bryan G. Allen | 2011 | University of Iowa (EEUU) | A la espera modificación protocolo | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419483?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=1 |
| Ketogenic Diet With Chemoradiation for Lung Cancer (KETOLUNG) | Bryan G. Allen | 2011 | University of Iowa (EEUU) | A la espera modificación protocolo | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419587?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=3 |
| Ketogenic Diet for Recurrent Glioblastoma (ERGO) | Johannes Rieger | 2007 | University Hospital Tuebingen (Germany) | Pendiente resultados | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575146?term=ketogenic+diet+and+cancer&rank=13 |

La importancia de los ácidos grasos omega 3 sobre el estado inmunológico, inflamatorio y metabólico del paciente con cáncer ha sido ampliamente estudiada tanto a nivel preclínico como clínico. El aporte exógeno de estos ácidos grasos se ha relacionado con un aumento en la actividad citotóxica de los tratamientos, mejor tolerancia y mejor calidad de vida debido fundamentalmente a la capacidad que tienen de incidir sobre la carcinogénesis y de revertir la cascada metabólica que conduce a la caquexia cancerosa. Sin embargo, la mayoría de estudios en este campo adolece de los defectos comunes a los estudios con otros nutrientes.

Las vitaminas se han propuesto como agentes antioxidantes para disminuir los efectos de la RT protegiendo las células sanas sin interferir en el efecto terapéutico de las radiaciones ionizantes. Aunque existe mucha controversia al respecto, parece que determinadas vitaminas como la A, E y C podrían tener efectos beneficiosos a determinadas dosis y en momentos concretos del tratamiento. A estas vitaminas se le han atribuido incluso efecto antineoplásico per se, lo que potenciaría aún más los efectos beneficiosos de la suplementación a través de la dieta. La vitamina E parece que es la que más evidencia presenta en cultivos celulares y en el tratamiento de la fibrosis radioinducida, mientras que la vitamina C podría ser, a altas dosis, un potente agente antineoplásico. No existe evidencia científica de que los minerales aporten beneficio a los efectos de la RT, aunque algunos como el selenio, parece que mejoran el estado general de los pacientes con cáncer.

Las dietas cetogénicas (DC), se han convertido en un nuevo e interesante foco de interés. Aunque hasta el momento no ha sido completamente aclarado el efecto antineoplásico que surge tras la combinación de las DC con el tratamiento de RTQT, su éxito en los estudios preclínicos ha proporcionado el impulso para ampliar el uso de las DC en ensayos clínicos fase I que están actualmente en curso.

Conclusiones

La mayoría de los nutrientes tienen un potencial teórico de beneficio en el paciente oncológico. Sin embargo, la evidencia científica sobre su uso es todavía escasa. En la actualidad, no existen recomendaciones claras sobre el empleo de nutrientes en el paciente oncológico que recibe radioterapia. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados, bien diseñados, para poder establecer recomendaciones. No obstante, la literatura revisada describe líneas de investigación que pueden ser de gran interés a este respecto.

Referencias

- Dietary Reference Intakes. Proposed definition of dietary fibre. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Escudero E., González P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* (2006) 21 (Supl. 2) 61-72
- Mateu de Antonio, X. La fibra en la alimentación. *Farmacia Hospitalaria*. Edikamed, nº3,
- García Peris, P. La fibra en la alimentación. *Ámbito Hospitalario*. Edikamed, nº2, 2004.
- Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 (Supl. 1): S147-71.
- Gibson, G. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clin Nutr* 2004; (Supl 1): S25-S31.
- Cumming J.H., MacFarlane G.T., Englyst H.N. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Supl.41) S415-S420.
- Oliveira Fuster, González Molero. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp* 2007; 22 (supl.2):26- 34
- Khalid U(1), McGough C, Hackett C, Blake P, Harrington KJ, Khoo VS, Tait D, Norman AR, Andreyev HJ. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Apr 1;64(5):1432-41
- al-Abany M(1), Helgason AR, Cronqvist AK, Svensson C, Wersäll P, Steineck G. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 2002; 41 (6): 532-42.
- Henningssohn L, Wijkstrom H, Dickman D, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62 (2): 215-25.
- Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996; 47 (3): 387-94.
- Andreyev HJN. The gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut* 2005; 54: 1051-4.
- Hauer-Jensen M, Wang J, Denham JW. Bowel injury: current and evolving management strategies. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13 (3): 357-71.
- Andreyev HJ(1), Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 389-97
- Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008; 9 (4):367-75.
- Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (3):685-91.
- Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93 (2):153-67
- Vale CL, Tierney JF, Davidson SE, Drinkwater KJ, Symonds P. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit. *Clin Oncol* 2010; 22 (7):590-601
- Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Jan 15; 27(2):120-45.
- Murphy J, Stacey D, Crook J, Thompson B, Panetta D. Testing control of radiation-induced diarrhea with psyllium bulking agent: a pilot study. *Can Oncol Nurs J* 2000; 10: 96-100.
- Lodge N, Evans ML, Wilkins M, Blake P, Fryatt I. A randomised cross-over study of the efficacy of codeine phosphate versus loperamide in patients with gynaecological cancer experiencing diarrhoea during pelvic radiotherapy. *Eur J Cancer Care* 1995; 4 (1): 8-10.

23. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, Kuten A. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (1): 65–71
24. Pettersson A, Johansson B, Persson C, Berglund A, Turesson I. Effects of a dietary intervention on acute gastrointestinal side effects and other aspects of health-related quality of life: A randomized controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012; 103 (3): 333–40
25. Pettersson A, Nygren P, Persson C, Berglund A, Turesson I, Johansson B. Effects of a dietary intervention on gastrointestinal symptoms after prostate cancer radiotherapy: long-term results from a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2014; 113(2):240–7.
26. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live lactobacillus acidophilus cultures. *Clin Radiol* 1988; 39 (4): 435–7.
27. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomised study to evaluate the efficacy and safety of Antibiphilus inpatients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Apr; 13(4):391–6.
28. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, Famularo G. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (6): 912–5.
29. Giralt J, Regadera JP, Verges R, Romero J, de la Fuente I, Biete A, Villoria J, Cobo JM, Guarner F. Effects of probiotic lactobacillus casei DN-114 001 in the prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (4): 1213–9.
30. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomised controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31
31. Campos FG. Protective effects of glutamine enriched diets on acute actinic enteritis. *Nutr Hosp* 1996 May-Jun, 11(3):167–77.
32. Salman B. Effect of timing of glutamine-enriched enteral nutrition on intestinal damage caused by irradiation. *Adv Ther* 2007 May-Jun; 24(3):648–61.
33. Diestel CF, Marques RG, Lopes-Paulo F, Paiva D, Horst NL, Caetano CE, Portela MC. Role of L-glutamine and glycine supplementation on irradiated colonic wall. *Int J Colorectal Dis* 2007 Dec; 22(12):1523–9.
34. Souba WW, Klimberg VS, Copeland EM 3rd. Glutamine nutrition in the management of radiation enteritis. *J Parenter Enteral Nutr* 1990 Jul-Aug; 14(4 Suppl):106S–108S.
35. Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, Engeler GP, Frank AR, McKone TK, Urias RE, Pilepich MV, Novotny PJ, Martenson JA; North Central Cancer Treatment Group. 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(9):1669–74.
36. Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Možina B, Zadnik V, Anderluh F, Velenik V. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011 Oct; 30(5):567–7.
37. Membrive Conejo I, Reig Castillejo A, Rodríguez de Dios N, Foro Arnalot P, Sanz Latiesas J, Lozano Galán J, Lacruz Bassols M, Quera Jordana J, Fernández-Velilla Cepria E, Algara López M. Prevention of acute radiation enteritis: efficacy and tolerance of glutamine. *Clin Transl Oncol* 2011 Oct; 13(10):760–3.
38. Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I, Topbas M, Kucuktulu U. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Support Care Cancer* 2013; 21(4):1071–5.
39. Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, de Urbina-González JJ, Cano-Rodríguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(2):205–13.
40. Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, Cano-Rodríguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy on chronic radiation enteritis: a randomized controlled trial. *Nutrition* 2015; 31(1):200–4.
41. Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, Quera J, Lozano J, Fernández-Velilla E, Membrive I, Dengra J, Sanz X. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2):342–9.
42. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer* 2009; 63(3):393–9.
43. Topkan E, Parlak C, Topuk S, Pehlivan B. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2012; 12:502.
44. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3):535–9.
45. Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, Cabalar ME, Roth B, Negretti G, Sheinker B, Uchima P. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5):1330–7.
46. Vidal-Casariego A(1), Calleja-Fernández A, Ballesteros-Pomar MD, Cano-Rodríguez I. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. *Nutr Cancer* 2013; 65(3):424–9
47. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1):8–12.
48. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, Lim YW, Traina SB, Hilton L, Garland R, Morton SC. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. A Systematic Review. *JAMA* 2006, Vol 295, No. 4: 403–15.
49. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition* (2007), 97, 823–831
50. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncology* 2011, 23:322–330
51. Bougnoux P(1), Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009; 101 (12): 1978–85
52. Park JM, Kwon SH, Han YM, Hahm KB, Kim EH. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids as potential chemopreventive agent for gastrointestinal cancer. *J Cancer Prev* 2013; 18(3): 201–208
53. Cochrane (*48 Dewey A, Baughan C, Dean TP, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24 (1):CD004597
54. Rydén M, Agustsson T, Laurencikiene J, Britton T, Sjölin E, Isaksson B, Permert J, Arner P-SO. Lipolysis—not inflammation, cell death, or lipogenesis—is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer* 2008; 113(7):1695–704
55. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fea-

- ron KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics'. *Clin Nutr* 2010; 29:154-9
56. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, Baggio V, Lamon S, Babare R, Rosti G, Giometto M, Boscolo-Rizzo P, Kiwanuka E, Tessarin M, Caregaro L, Marchiori C. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18:837-845.
 57. Cai F, Sorg O, Granci V, Lecumberri E, Miralbell R, Dupertuis YM, Pichard C. Interaction of ω -3 polyunsaturated fatty acids with radiation therapy in two different colorectal cancer cell lines. Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. *Clin Nutr* Volume 33, Issue 1, Pages 164-170 2014
 58. Benais-Pont G(1), Dupertuis YM, Kossovsky MP, Nouet P, Allal AS, Buchegger F, Pichard C. ω -3 Polyunsaturated fatty acids and ionizing radiation: Combined cytotoxicity on human colorectal adenocarcinoma cells. *Nutrition* 2006-Volume 22, Issue 9, September 2006, Pages 931-939
 59. Wen B, Deutsch E, Opolon P, Auperin A, Frascogna V, Connaught E, Bourhis J. N-3 polyunsaturated fatty acids decrease mucosal/epidermal reactions and enhance antitumour effect of ionising radiation with inhibition of tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2003, 89 (6): 1102-1107
 60. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117 (16):3774-3780
 61. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Che Prasad K. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2002 Apr; 28(2):79-91.
 62. Akiko Nakayama, Karen P. Alladin, Obianuju Igbokwe, and Jeffrey D. White. Systematic Review: Generating Evidence-Based Guidelines on the Concurrent Use of Dietary Antioxidants and Chemotherapy or Radiotherapy. *Cancer Invest* 2011 December; 29(10): 655-667.
 63. Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S. Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006 Jan; 60(1):113-9.
 64. Matos A, Nogueira C, Franca C, Carvalho A, Lannes Vieira S, Penna A, Ramalho A. The relationship between serum vitamin A and breast cancer staging before and after radiotherapy. *Nutr Hosp* 2014 Jan 1; 29(1):136-9.
 65. Franca CA, Nogueira CR, Ramalho A, Carvalho AC, Vieira SL, Penna AB. Serum levels of selenium in patients with breast cancer before and after treatment of external beam radiotherapy. *Ann Oncol* 2011 May; 22(5):1109-12
 66. Moss RW. Do antioxidants interfere with radiation therapy for cancer? *Integr Cancer Ther* 2007 Sep;6(3):281-92.
 67. Amber KT, Shiman MI, Badiavas EV. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr Cancer Ther* 2014 Jan;13(1):38-45.
 68. Simone CB 2nd, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2. *Altern Ther Health Med* 2007 Mar-Apr; 13(2):40-7.
 69. Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Têtu B, Harel F, Abdous B, Vigneault E, Vass S, Del Vecchio P, Roy J. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20; 23(24):5805-13.
 70. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Têtu B. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2006 Nov 1; 119(9):2221-4.
 71. Sarah Nechuta, Wei Lu, ZhiChen, Ying Zheng, KaiGu, Hui Cai, WeiZheng, and XiaoOuShu. Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 February; 20(2): 262-271.
 72. Kline K, Lawson KA, Yu W, Sanders BG. Vitamin E and cancer. *Vitam Horm* 2007; 76: 435-61.
 73. Kaya V, Yazkan R, Yıldırım M, Doğuç DK, Süren D, Bozkurt KK, Yüksel Ö, Demirpence Ö, Şen CA, Yalçın AY. The relation of radiation induced pulmonary fibrosis with stress and the efficiency of antioxidant treatment: an experimental study. *Med Sci Monit* 2014 Feb 21; 20:290-6
 74. Sylvester PW. Vitamin E and apoptosis. *Vitam Horm* 2007; 76: 329-56.
 75. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann Pharmacother* 2005 Mar; 39(3):516-22.
 76. Hamama S, Gilbert-Sirieix M, Vozenin MC, Delanian S. Radiation-induced enteropathy: molecular basis of pentoxifylline-vitamin E anti-fibrotic effect involved TGF- β 1 cascade inhibition. *Radiother Oncol* 2012 Dec; 105(3):305-12.
 77. Terashima S, Hosokawa Y, Yoshino H, Yamaguchi M, Nakamura T. Effect of ascorbic acid and X-irradiation on HL-60 human leukemia cells: the kinetics of reactive oxygen species. *Oncol Rep* 2013 Dec; 30(6):2653-8.
 78. Yousefi B, Azizzadeh F. The histopathological effects of retinoic acid on the tissues. *Pak J Biol Sci* 2010 Oct 1; 13(19):927-36.
 79. James C. Fleet. Molecular Actions of Vitamin D Contributing to Cancer Prevention. *Mol Aspects Med* 2008 December; 29(6): 388-39
 80. Langberg M, Rotem C, Fenig E, Koren R, Ravid A Br J Dermatol. Vitamin D protects keratinocytes from deleterious effects of ionizing radiation. *Br J Dermatol* 2009 Jan; 160(1):151-61.
 81. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3):CD005037.
 82. Irma M Puspitasari, RizkyAbdulah, Chiho Yamazaki, Satomi Kameo, Takashi Nakano and Hiroshi Koyama. Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiation Oncology* 2014, 9:125.
 83. Lips IM, van Gils CH, Kotte AN, van Leerdam ME, Franken SP, van der Heide UA, van Vulpen M. A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with magnesium oxide to reduce intrafraction prostate motion for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jun 1;83(2):653-60
 84. Prasad KN, Kumar B, Yan XD, Hanson AJ, Cole WC. Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review. *J Am Coll Nutr* 2003 Apr; 22(2):108-17
 85. Magnusson M, Höglund P, Johansson K, Jönsson C, Killander F, Malmström P, Weddig A, Kjellén E. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *Eur J Cancer* 2009 Sep; 45(14):2488-95.
 86. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014 May; 50(7):1223-31
 87. Müller K, Schinn M, Reichrath J, Meineke V. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the response of human keratinocytes to ionizing radiation exposure. *Anticancer Res* 2006 Jul-Aug; 26 (4A):2735-4
 88. H. Lochs, S.P. Allison, R. Meier, M. Pirlich, J. Kondrup, St. Schneider, G. van den Berghe, C. Pichard. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006 25, 180-186.
 89. A. Entrala Bueno, E. Morejón Bootello, A. Sastre Gallego. Nutrición enteral. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico* 2002: Capítulo XI. 147-159.

90. J.Pérez-Guisado. Revisión: Hidratos de carbono, metabolismo de la glucosa y cáncer. *Endocrinol Nutr* 2006; 53(4):252-5.
91. B.G. Allen, S.K. Bhatia, C.M. Anderson, J.M. Eichenberger-Gilmore, Z.A. Sibenaller, K.A. Mapuskar, J.D. Schoenfeld, J.M. Buatti, D.R. Spitz, M.A. Fath. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology* 2014; 963–970.
92. M. Schmidt, N. Pfetzer, M. Schwab, I. Strauss, U. Kämmerer. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition&Metabolism* 2011, 8:54.
93. R.J. Klementet. Review: Restricting carbohydrates to fight head and neck cancer—is this realistic? *Cancer Biol Med* 2014; 11:145-161.