

Evaluación de la suplementación combinada con glutamina y *Lactobacillus reuteri* en pacientes con cáncer colorrectal: un ensayo clínico con grupos paralelos

Evaluation of Combined Glutamine and *Lactobacillus reuteri* Supplementation in Patients with Colorectal Cancer: A Parallel-Group Clinical Trial

Diana Yolanda Reyes Barretero^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-5192-791X>

Emigdio Jaimes Alpízar^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6171-9623>

Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez² <https://orcid.org/0000-0002-6890-1134>

Imelda García Argueta² <https://orcid.org/0000-0002-5263-748X>

Carmen Juárez González² <https://orcid.org/0009-0002-8823-4583>

Paola Mariana Medina Cárdenas² <https://orcid.org/0009-0006-1476-6930>

Arturo González Santana^{2*} <https://orcid.org/0000-0003-1713-0170>

¹Centro Oncológico Estatal. Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios. Toluca de Lerdo, México.

²Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca de Lerdo, México.

*Autor para la correspondencia: ar2d2_36@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: En México en el año 2010 se reportó 74,685 muertes por cáncer, el 5, 4 % por cáncer de colon, y la cifra de defunciones por tumores malignos se elevó a 89, 574 en el año 2022. La quimioterapia es un tratamiento sistémico que suele presentar efectos gastrointestinales adversos, dependientes de los medicamentos, dosis y estado nutricional del paciente. La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial para la salud intestinal e inmunológica en conjunto con la administración de *Limosilactobacillus reuteri*, por lo que han demostrado ser efectivos para disminuir la diarrea.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con glutamina y *Limosilactobacillus reuteri* sobre los niveles de albúmina, linfocitos, y la presencia de diarrea en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con quimioterapia.

Métodos: Se realizó un estudio clínico piloto, se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer de colon en tratamiento con capecitabine (n = 50), quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: a) grupo de intervención (n = 21) suplementado con 30 gr de glutamina y 300 millones de unidades de *Limosilactobacillus reuteri*, b) grupo control (n = 29) sin suplementación. Se analizó su efecto después de 4 semanas sobre niveles de albúmina, linfocitos y presencia de diarrea.

Resultados: Al analizar la presencia de diarrea, al inicio no existieron diferencias entre ambos grupos, y posteriormente a la intervención el grupo suplementado presentó mejoría significativa ($p < 0,05$).

Conclusiones: El tratamiento con glutamina y *Limosilactobacillus reuteri* disminuye la presencia de diarrea, por tanto ayuda a que el paciente continúe con el tratamiento antineoplásico.

Palabras clave: neoplasia colorrectal; tratamiento antineoplásico; diarrea.

ABSTRACT

Introduction: In Mexico, 74,685 cancer deaths were reported in 2010, 5.4% from colon cancer, and the number of deaths from malignant tumors rose to 89,574 in 2022. Chemotherapy is a systemic treatment that often presents adverse gastrointestinal effects, dependent on the medication, dose, and nutritional status of the patient. Glutamine is a conditionally essential amino acid for intestinal and immune health, and, in conjunction with the administration of *Limosilactobacillus reuteri*, it has been shown to be effective in reducing diarrhea.

Objective: To evaluate the effect of glutamine and *Limosilactobacillus reuteri* supplementation on albumin and lymphocyte levels, and the presence of diarrhea in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy.

Methods: A pilot clinical study was conducted. Patients diagnosed with colon cancer undergoing treatment with capecitabine (n = 50) were randomly assigned to two groups: a) an intervention group (n = 21), supplemented with 30 g of glutamine and 300 million units of *Limosilactobacillus reuteri*, and b) a control group (n = 29) without supplementation. The effect on albumin and lymphocyte levels and the presence of diarrhea was analyzed after 4 weeks.

Results: When analyzing the presence of diarrhea, there were no differences between the two groups at baseline, and after the intervention, the supplemented group showed significant improvement ($p < 0.05$).

Conclusions: Treatment with glutamine and *Limosilactobacillus reuteri* reduces the incidence of diarrhea, thus helping the patient continue antineoplastic treatment.

Keywords: colorectal neoplasia; antineoplastic treatment; diarrhea.

Recibido: 18/09/2024

Aceptado: 18/12/2024

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) se origina dentro de las paredes del intestino grueso e incluye los segmentos; ciego, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto.⁽¹⁾ En México El GLOBOCAN 2012, reportó una incidencia de 8,651 casos (5,8 %) y una mortalidad de 4 694 casos (6 %) mientras que el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó 74 685 muertes por cáncer en 2010 (13 % de las muertes en México) de las cuales 5,4 % son por CCR.⁽²⁾

La tasa de muertes por tumores malignos totales continuó aumentando de forma consistente del año 2012 al 2022 (fig. 1).

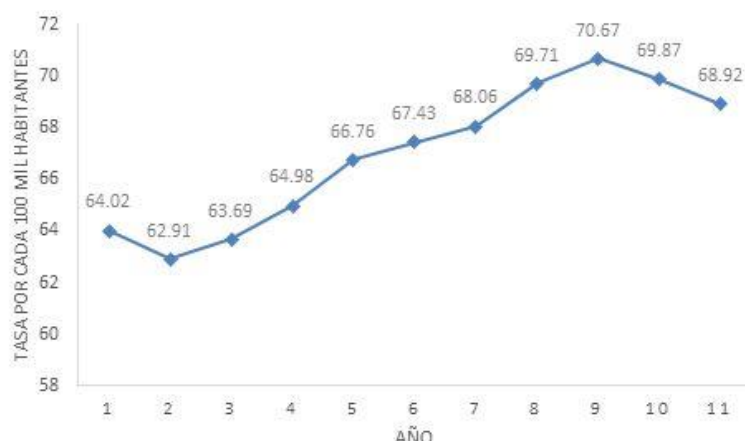


Fig. 1- Tasa de defunciones por tumores malignos de 2012 a 2022 (defunciones por cada 100 mil habitantes).

Fuente: INEGI. EDR 2022. Base de datos. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas 2020 a 2070.

De acuerdo con el último reporte del INEGI en conmemoración del día mundial contra el cáncer, la cifra total se elevó a 89 574 defunciones en el año 2022, se explica, que está relacionado al aumento de la edad en la población, pues conforme esta aumenta, las defunciones son más frecuentes (tabla 1).

Tabla 1- Tasa de defunciones por tumores malignos, por grupos decenales de edad según sexo, 2022 (defunciones por cada 100 mil habitantes)

Grupos de edad	Total	Hombres	Mujeres
Total	68,92	67,48	70,28
0 a 9	3,80	4,14	3,45
10 a 19	5,64	6,70	4,55
20 a 29	8,76	10,65	6,86
30 a 39	18,62	15,36	21,70
40 a 49	49,09	37,12	59,33
50 a 59	112,26	95,57	127,24
60 a 69	244,99	245,54	244,04
70 a 79	474,78	545,54	414,52
80 y más	777,09	944,23	643,50

Fuentes: INEGI. EDR 2022. Base de datos. CONAPO. Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas 2020 a 2070.

El impacto del cáncer colorrectal en la calidad de vida incluye cambios en la peristalsis, anemia y pérdida de peso involuntaria, asociada con tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia, que disminuyen de forma aguda la capacidad de absorción de nutrimentos a nivel intestinal, lo cual resulta sumamente relevante en pacientes de edad avanzada⁽³⁾ que pueden evolucionar hasta presentar un estado de caquexia, que limita los efectos terapéuticos de los tratamientos, por lo que es causa frecuente de mal pronóstico para la vida.⁽⁴⁾

La quimioterapia es un tratamiento sistémico que afecta a todas las células del organismo, los efectos adversos secundarios dependen de los medicamentos, la dosis utilizada y el estado nutricional del paciente. Estos efectos varían desde la presencia de astenia, anorexia, disgeusia, náuseas, vómito, mucositis oral e intestinal, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo, malabsorción, entre otros.⁽⁵⁾

Uno de los fármacos quimioterapéuticos que se utilizan para el tratamiento de cáncer colorrectal es la capecitabina, que entre sus reacciones adversas más frecuentes incluye trastornos gastrointestinales, y es la diarrea la más predominante, seguida de náuseas, vómitos y estomatitis.⁽⁶⁾ Para valorar la gravedad de la sintomatología mencionada los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) proponen los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE V.5.0) (tabla 2).

Tabla 2- Clasificación de la gravedad de la diarrea

Síntoma /gravedad	Leve	Moderada	Grave
Diarrea	Presencia de menos de 4 evacuaciones al día	Presencia de 4 a 6 evacuaciones al día	Presencia de 7 o más evacuaciones al día

Fuente: Elaboración propia basada en Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés) 2017.

Aunque la edad puede contribuir en la gravedad de las complicaciones derivadas de este tratamiento, generalmente se reportan grados similares en la relación de beneficios contra toxicidad en pacientes jóvenes y de mayor edad, en comparación con planes terapéuticos combinados⁽⁷⁾ y el manejo efectivo de esta sintomatología se puede lograr con soportes nutricionales como la glutamina y el probiótico, inicialmente conocido como *Lactobacillus reuteri*, cuya actualización taxonómica propone como la nueva denominación *Limosilactobacillus reuteri*⁽⁸⁾ (*L. reuteri*). Ambos soportes son considerados como farmaconutrientes relacionados con la integridad de la mucosa intestinal y el mantenimiento de un microbiota saludable.

La glutamina es el aminoácido condicionalmente esencial más abundante en el cuerpo humano y representa más del 50 % de la reserva de aminoácidos libres del músculo.⁽⁹⁾ Es fuente energética fundamental para células de replicación rápida como los enterocitos del yeyuno⁽¹⁰⁾ y en estados catabólicos e hipercatabólicos se convierte en un componente esencial para el mantenimiento de la proliferación de linfocitos, por lo que es un agente inmunomodulador que se ha vuelto parte de diversos protocolos clínicos de suplementación en pacientes inmunocomprometidos.⁽¹¹⁾

Estudios en modelos animales sugieren que la glutamina estimula el crecimiento de la mucosa intestinal, por tanto demuestra menos toxicidad gastrointestinal en roedores tratados con quimioterapia⁽¹²⁾ y recientemente se han demostrado efectos similares en humanos, se propone como posibles mecanismos; su función promotora de la proliferación de linfocitos, neutrófilos y macrófagos son parte de la barrera inmunológica de la mucosas, así como su rol de sustrato esencial en la síntesis del glutatión, la cual proporciona protección antioxidante contra el daño por radicales libres de la quimioterapia, además de su efecto directo como combustible para células del tracto gastrointestinal.⁽¹³⁾

Derivado de la evidencia actual han surgido guías de práctica clínica para el manejo de mucositis con glutamina y otros nutrientes como la MASCC/ISOO (2019/2020), que reporta efectos benéficos con 10 a 30 gr por vía oral en pacientes con tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitante y se menciona que el

uso por vía parenteral ha presentado efectos potencialmente negativos particularmente en pacientes con trasplante de medula ósea.⁽¹⁴⁾

Adicional a la mucositis, la diarrea y las náuseas que progresan a vómito degradan la calidad de vida de los pacientes, que eventualmente impactan la salud de la microbiota intestinal, por lo que el uso de agentes probióticos que también ha sido de gran utilidad en el manejo de estos síntomas.⁽¹⁵⁾

Sin embargo, el enfoque a cepas específicas, en lugar de probióticos en general, ha permitido identificar efectos más puntuales como el de *L. reuteri* que resulta ser efectivo en el control y la disminución de la diarrea en pacientes pediátricos y adultos hospitalizados por su capacidad para producir una sustancia conocida como reuterina, la cual tiene un potente efecto antipatogénico que afecta tanto a bacterias como a hongos.^(16,17,18,19)

En el cáncer colorrectal la resistencia al tratamiento con quimioterapia es considerado como signo de mal pronóstico, ya que aumenta las probabilidades de recurrencia en 5 años, por lo que entender los mecanismos que llevan a tal resistencia es una de las prioridades actuales, y entre aquellos propuestos se encuentra una serie de complejas interacciones entre la regulación genética y el microambiente intestinal, dónde se ha observado que la cepa bacteriana *Fusobacterium (F.) nucleatum*, activa una respuesta autofágica mediada por receptores toll-like y mRNAs.⁽²⁰⁾ Por lo que la preservación de cepas específicamente benéficas es vital, y cuando estas se pierden, la suplementación se vuelve indispensable.

La toxicidad gastrointestinal ocasionada por el tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos afecta su estado nutricional, independientemente de una adecuada ingesta de energía y de proteína, por procesos de malabsorción. El efecto de la glutamina adicionada con *L. reuteri* sobre los niveles séricos de albúmina y linfocitos; así como la diarrea asociada a la quimioterapia no ha sido estudiado en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con quimioterapia, por ello es importante evaluar los efectos que ejerce dicha combinación de nutrientes en conjunto con una dieta adecuada para observar si favorecen la manutención de un buen estado nutricional y por consecuencia, se favorecería la respuesta al tratamiento antineoplásico, lo que evita el abandono y sus consecuencias clínicas para posteriormente aplicar este diseño metodológico en una muestra que permita hacer inferencias a nivel población.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico piloto con grupos paralelos aleatorizados, por lo que se evaluó el efecto de la dieta adecuada suplementada con glutamina y *L. reuteri* sobre las concentraciones plasmáticas de albúmina y linfocitos, así como presencia y grado de diarrea por medio del Common Terminology Criteria for Adverse Events al inicio y posterior a las 4 semanas del tratamiento.

Se incluyeron en el estudio, hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de colon, en tratamiento antineoplásico con capecitabine como quimioterapia, y que pudieran alimentarse por vía oral. Se excluyeron aquellos pacientes medicados con antidiarreicos, que tuvieran otro tratamiento coadyuvante, que presentaran soporte nutricional parenteral, o que no firmaran el consentimiento informado.

Se eliminaron los pacientes que decidieron retirarse del estudio de forma voluntaria o que fallecieron.

Los pacientes del Centro Oncológico Estatal Dr José Luis Barrera Franco del ISSEMyM, Estado de México. Quienes ingresaron para diagnóstico y tratamiento durante el período de enero a diciembre del año 2016.

La muestra la constituyeron 52 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. La aleatorización por método simple se llevó a cabo por personal del Servicio Social de Nutrición del COE, quienes no tuvieron inferencia en los análisis posteriores, le asignaron a cada paciente un número al azar, esto determinó a que grupo se asignó. Se formaron dos grupos, grupo con manejo dietético únicamente (DU) (n = 29) y el grupo dieta más suplemento (D + S) (n = 21). El grupo D + S se suplementó con glutamina *L. reuteri* (Glutapak R®), más alimentación por vía oral indicada por el Servicio de Nutrición. El grupo DU únicamente recibió tratamiento nutricional con indicaciones dietéticas adecuadas a sus necesidades.

La dieta indicada para ambos grupos tenía las siguientes características: el requerimiento energético fue calculado con 30 kcal/ peso ideal (kg), el aporte proteico con 1,5-2.0gr/peso ideal (kg); dieta basada en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de nutrición en pacientes con cáncer de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN, por sus siglas en inglés).

La suplementación con un sobre de Glutapak R® se indicó tres veces al día (cada 8 h), el primero antes del primer alimento, diluido cada uno en 150 mL de agua. La dosis diaria fue de 30 g de glutamina y 300 millones de unidades de *L. reuteri* (DSM 17938) durante 4 semanas y se autoadministró por parte de los pacientes por vía oral. A los pacientes que recibieron la suplementación se les entregó un diario, en el

cual debían tachar cuando tomaban la suplementación en el horario indicado diariamente.

Así mismo al finalizar las 4 semanas de suplementación debían regresar los sobres vacíos o bien los que no se consumieron, con la finalidad de controlar la suplementación. El tratamiento se llevó a cabo de forma asincrónica, en el cual cada paciente cumplió con el período establecido en diferentes fechas de acuerdo al momento en el que ingresó al COE e inicio su tratamiento.

De acuerdo con los antecedentes se esperaba observar aumento en las concentraciones plasmáticas de albúmina y linfocitos, así como la disminución de la presencia y grado de diarrea con un intervalo de confianza del 95 % en el grupo D + S debido a que la glutamina es fuente energética del tipo de células mencionadas y promueve la protección de las mucosas intestinales.

La administración por vía oral no presenta efectos adversos en las dosis manejadas, por lo que no se esperaban tales efectos en los participantes del grupo D + S. Para el grupo DU se consideraba posible observar la sintomatología adversa, derivada del tratamiento con capecitabine, incluyendo diarrea, mucositis, náuseas y vómito.

En cuanto al análisis estadístico, los análisis descriptivos se reportan como frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Después del análisis de distribución con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, para datos con distribución normal, se utilizó la prueba *t-student*, pareada para muestras dependientes con el objetivo de identificar las posibles diferencias después de la intervención.

En el caso de las variables con distribución no paramétrica se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para muestras dependientes. Para la comparación entre grupos, tanto al inicio como al final, se utilizaron pruebas para muestras independientes. Todos los resultados se consideraron significativos cuando $p = < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico Statistical Package Social Science (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 26.0.

En cuanto a los aspectos bioéticos, el estudio respetó los principios éticos de las investigaciones en pacientes, incluida la investigación de material y de información identificable, expuesta en la Declaración de Helsinki.⁽²¹⁾ Además fue aprobado por el comité de ética e investigación del Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) con la clave registro: COE-UEI-/03/PT/2016. A todos los pacientes se les entregó una carta de consentimiento informado que firmaron después de recibir una detallada explicación de los procedimientos del protocolo, sus fines y riesgos, aceptando participar voluntariamente y con la oportunidad de retirarse en el momento que lo desearan.

Resultados

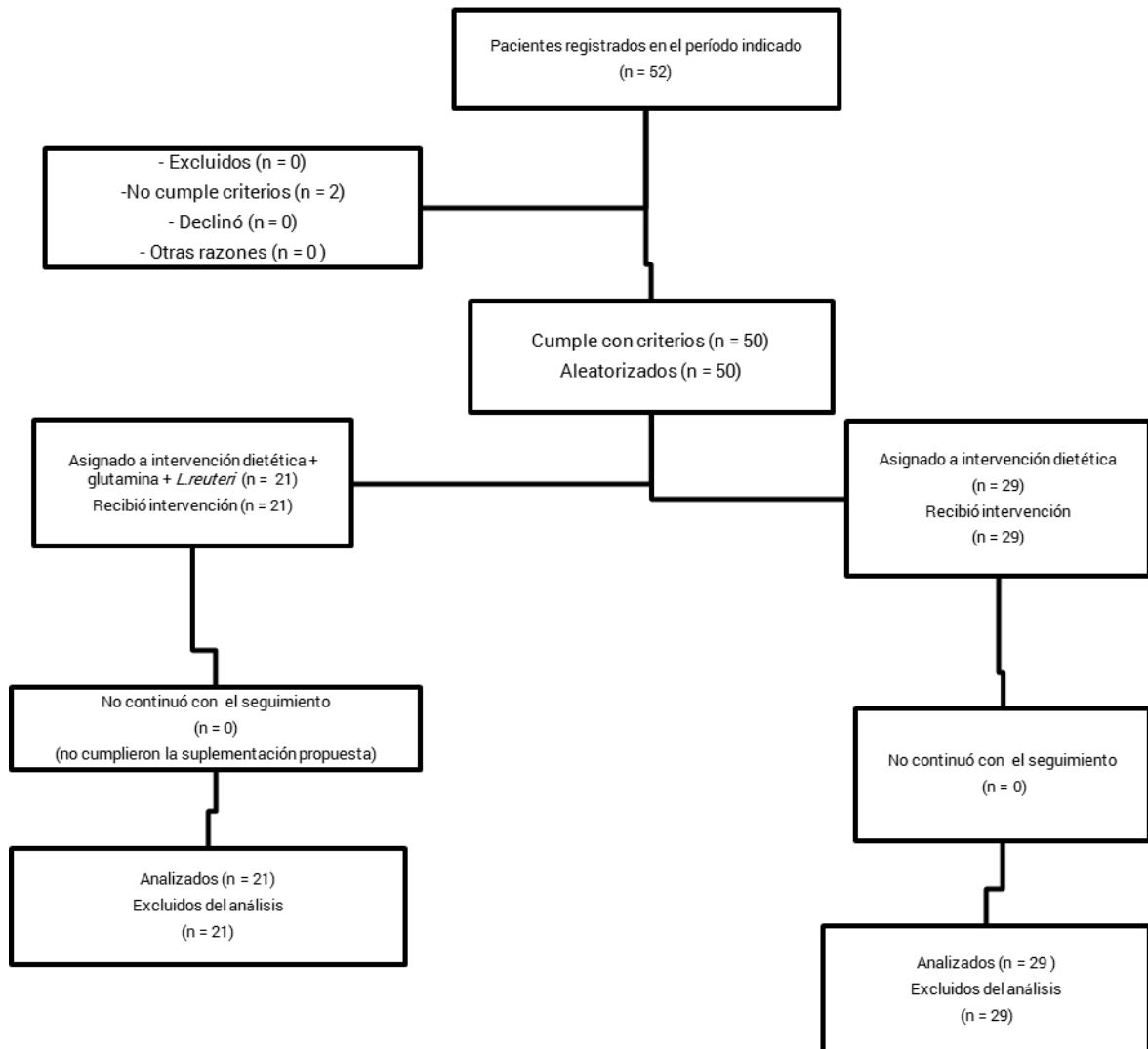


Fig. 2- Diagrama de flujo CONSORT 2010.

La distribución por sexo fue de 40 % mujeres y 60 % de forma general, y los detalles para cada grupo. La media de edad general fue de 55,6 años, para el grupo D + S fue de $55,63 \pm 12,7$ años y para el grupo DU de $57,3 \pm 10,7$ años.

También se reportó que los casos de cáncer de colon y cáncer de recto se distribuyeron con porcentajes similares entre grupos y en ambos fue más predominante el de colon (tabla 3).

Tabla 3- Descripción de la muestra

Variables	Grupo D+S		Grupo DU		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	10	20	17	34	27	40
Masculino	11	22	12	24	23	60
Ca. Colon	11	52,4	17	58,6	28	56
Ca. Recto	10	47,6	12	41,4	22	44

En el análisis de muestras independientes para comparar grupos se reportó que al inicio del estudio no existieron diferencias significativas en todas las variables cuantitativas de interés. El grupo que solo recibió intervención dietética inició con una media de IMC mayor, catalogada dentro del rango de sobrepeso, mientras que el grupo con suplementación presenta una media menor, sin embargo, los datos de dispersión mostraron que la diferencia no es significativa estadística y clínicamente en ambos grupos oscilan entre el límite superior del rango de normopeso y el límite inferior de sobrepeso.

Las concentraciones de albúmina y linfocitos se encontraron dentro de los rangos normales. Por lo tanto, los pacientes iniciaron su participación en el estudio en condiciones similares (tabla 4).

Tabla 4- Diferencias entre grupos al inicio

Variable	Grupo	N	Media	D.E	P
Peso (kg)	D+S	21	60,562	14,9949	,522
	DU	29	64,955	14,2826	
IMC (RU)	D+S	21	23,1958	4,26634	,655
	DU	29	25,7515	5,10965	
Albúmina (g/dL)	D+S	21	3,967	,5190	,941
	DU	29	3,783	,4899	
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	D+S	21	1,2652	,57129	,233
	DU	29	1,7262	,84817	

En el análisis de diferencias entre grupos posintervención al comparar ambos grupos al final del estudio, no se reportaron diferencias significativas en el peso e IMC, así como en las concentraciones de albúmina, pero posterior a la intervención, la media de albúmina del grupo D + S fue de 4,11 g/dL y 3,9 g/dL en el grupo DE. Las concentraciones de leucocitos continuaron sin diferencias estadísticas (tabla 5).

Tabla 5- Diferencias entre grupos posintervención

Variable	Grupo	N	Media	D.E	<i>p</i>
Peso (kg)	D + S	21	60,595	15,5153	,578
	DU	29	65,431	14,5984	
IMC (RU)	D + S	21	23,1654	4,35582	,560
	DU	29	25,9277	5,11925	
Albúmina (g/dL)	D + S	21	4,1124	,50261	,573
	DU	29	3,9138	,47863	
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	D + S	21	1,2029	,43747	,113
	DU	29	1,6052	,65422	
	DU	29	1,34	,769	

En el análisis del efecto de los tratamientos en las variables clínicas, después de la intervención dietética el grupo DU no presentó diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas y como se reportó en las diferencias finales entre grupos, el grupo D + S presentó una concentración media de albúmina mayor, que incrementó de forma considerable y solo no logró ser estadísticamente significativa por un 3 % de probabilidad con valor $p = 0,053$. No se reportaron cambios significativos en el peso, IMC y de concentración de linfocitos después de la intervención para grupos (tabla 6).

Tabla 6- Diferencias posintervención

Variables	Grupo	Media pre	Media post	P
Peso (kg)	D+S	60,562	60,595	,952
	DU	64,955	65,431	,523
IMC (RU)	D + S	23,1958	23,1654	,889
	DU	25,7515	25,9277	,516
Albúmina (g/dL)	D + S	3,967	4,1124	,053
	DU	3,783	3,9138	,075.
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	D + S	1,2652	1,2029	,462
	DU	1,7262	1,6052	,190

En cuanto al análisis de la frecuencia y la gravedad de la diarrea, inicialmente todos los participantes del estudio presentaron algún grado de diarrea, estuvo la

frecuencia de intensidad moderada mayor al 50 % en ambos grupos y no existieron casos de diarrea grave al inicio ni al final del estudio.

Después de la intervención ambos grupos presentaron casos de ausencia de diarrea y para el grupo con suplementación la diarrea con gravedad moderada disminuyó de forma significativa, posterior a la intervención, lo que fue menor a un 20 %, mientras que el resto de los casos presentó diarrea leve.

El grupo DE después de la intervención aún presentaba más del 50 % de casos con intensidad moderada, sin embargo, al comparar las mediciones finales de ambos grupos, no se logró observar significancia estadística por solo 2 % de probabilidad (tabla 7).

Tabla 7- Análisis de la frecuencia y gravedad de la diarrea

Grupo	Diarrea basal		Diarrea final			Diferencia entre intervenciones	Diferencia entre grupos basal	Diferencia entre grupos final
	Leve	Moderado	Sin diarrea	Leve	Moderado	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
D + S	7 (33,3 %)	14 (66,7 %)	5 (23,8 %)	12 (57,1%)	4 (19 %)	0,004	0,567	0,052
DU	12 (41,4 %)	17 (58,6 %)	5 (17,2 %)	9 (31 %)	15 (51,7 %)	0,190		
Analizados	N = 50		N = 50			N = 50		

Discusión

En este estudio se demostró que la administración de 30 gr glutamina y 300 millones de unidades de *L. reuteri* vía oral durante 4 semanas disminuyó la gravedad de la diarrea en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia con capecitabina. Otros estudios similares mostraron resultados en el mismo sentido, pero con glutamina sola o solo con *L. reuteri*, hasta el momento, se han reportado resultados con la combinación de ambos nutrientes.

Existen antecedentes sobre los efectos de la suplementación con glutamina en pacientes con otro tipo de tratamiento antineoplásico como lo reportado por Klimberg y otros,⁽²²⁾ al igual que en este estudio, se encontró que la suplementación oral con glutamina en pacientes que recibían metrotexate disminuía notablemente los efectos colaterales como la diarrea⁽¹²⁾ y otro estudio en pacientes con Irinotecan encontró el mismo efecto.

En un estudio más reciente se reportó que la glutamina en conjunto con el carbono activado, disminuye la diarrea inducida por quimioterapia, pero la misma combinación no mostró efectos benéficos en pacientes con mucositis inducida por radioterapia, se hace hincapié en la importancia de combinar diferentes herramientas nutricionales para resolver la mayor cantidad de efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos.⁽²³⁾

Con respecto a los linfocitos, Yoshida y otros,⁽²⁴⁾ analizaron si los suplementos orales de glutamina pueden proteger a los linfocitos y a la función de la barrera intestinal en los pacientes con cáncer de esófago avanzado, sometidos a radioquimioterapia, lo cual le administraron a trece pacientes por vía oral glutamina (30 g/día) al inicio de la radioquimioterapia y durante los siguientes 28 días, todos los pacientes se sometieron a irradiación mediastinal y a quimioterapia, que constó de 5-fluorouracilo y cisplatino. Se determinó el recuento de linfocitos, y concluyeron que la administración oral de glutamina protege a los linfocitos y atenúa la permeabilidad intestinal en los pacientes con cáncer de esófago durante la radioquimioterapia.

Aunque se sabe que la glutamina actúa como fuente energética de los linfocitos, el impacto de la suplementación de este aminoácido por vía oral ha sido poco estudiado, y a pesar de la falta de cambios significativos en este estudio, es posible que en combinación con otros nutrimentos, logre beneficios inmunoreguladores como los generados por agentes probióticos a través de diversos mecanismos moleculares y generación de ciertos metabolitos característicos de especies como la familia de *Lactobacillus*, incluyendo *L. reuteri*.⁽²⁵⁾

En la actualidad existe un gran cuerpo de evidencia que demuestra el control efectivo de diarrea con *L. reuteri* en diversas patologías. Su uso por vía oral se ha incrementado debido a que es una opción con una relación costo-beneficio favorable para la economía de institutos de salud pública⁽²⁶⁾ como el COE y como se aprecia en este estudio, el manejo efectivo de la diarrea fue uno de los mayores beneficios obtenidos por los participantes del grupo, se logró reducir la presencia del síntoma y su intensidad, mientras que un manejo únicamente con la dieta apropiada, no logró reducir la gravedad pero si se observaron 5 casos en los que se resolvió la sintomatología, igual que en el grupo suplementando.

Ai-Qun Yu⁽²⁷⁾ en su revisión sobre el efecto de los probióticos y los mecanismos subyacentes relacionados con el cáncer, concluye que la adición de probióticos durante el tratamiento con cáncer resulta benéfica al mejorar el microbiota intestinal, mejorando la barrera gastrointestinal para inhibir patógenos.

En el presente estudio hubo cambios significativos en la reducción de la presencia y grado de diarrea de los pacientes, sin embargo, una limitante del estudio puede

ser que solo se analizó un ciclo quimioterapéutico, lo cual puede indicar que la gravedad de la diarrea puede relacionarse con la toxicidad del medicamento. Sería necesario realizar más estudios para medir si la cantidad de ciclos quimioterapéuticos tienen relación con la gravedad de la diarrea.

En lo referente a las concentraciones séricas de albúmina se reportó un aumento de la concentración media en el grupo D + S sin ser estadísticamente significativo por un pequeño porcentaje (3 %), lo cual resulta de gran interés, ya que de contar con una muestra de mayor tamaño, es posible que la diferencia adquiriera significancia estadística, por lo que la continuidad de este proyecto hacia la fase de ensayo clínico controlado aleatorizado, sería de gran utilidad para evidenciar opciones terapéuticas efectivas en el tratamiento nutricional para el cáncer colorrectal.

A partir de los resultados obtenidos es posible realizar un cálculo de muestra suficiente para observar diferencias estadísticas, que también tengan relevancia clínica en las variables que no se modificaron significativamente en este ensayo piloto.

Derivado de los hallazgos del presente estudio, es de gran interés realizar estudios subsecuentes que evalúen los efectos benéficos de la misma intervención, con otro tipo de manejo oncológico como radioterapia y tratamientos concomitantes, así como realizar estudios similares en diversos tipos de cáncer para establecer dosis con efectos terapéuticos confirmados a nivel clínico para cada caso.

Se concluye que las complicaciones derivadas de los tratamientos médicos antineoplásicos, que limitan la ingesta alimenticia y absorción de nutrientes son problemas de gran importancia en la práctica clínica para el manejo de pacientes oncológicos. Al evaluar la eficiencia de opciones terapéuticas nutricionales en pacientes con cáncer colorrectal que cursan con diarrea, se demostró que la suplementación de 30 gr de glutamina al día más *L. reuteri* en combinación con una dieta adecuada a sus requerimientos nutricionales, disminuyó su gravedad durante el tratamiento con quimioterapia. No se observó ningún efecto negativo en los niveles de peso, IMC, albúmina ni de linfocitos.

Referencias bibliográficas

1. Zuno SE, Karam D, Sandoval F, Madrazo M. Guía de Práctica Clínica Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colon y Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención. Instituto Mexicano del Seguro Social 2010.

2. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-V AE. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. GAMO. 2012 [acceso 12/06/2024];11:371-9. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2012/vol11/no6/5.pdf>
3. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, *et al*. COLORECTAL CANCER. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15065. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.
4. Kasprzak A. The Role of Tumor Microenvironment Cells in Colorectal Cancer (CRC) Cachexia. Int J Mol Sci. 2021;22:1565. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041565>
5. Candela CG, Peña GM, Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C, Castillo Rabaneda R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. Sociedad Española de Oncología Médica. España. p.14. [acceso 12/06/2024].
Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicacion/es/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf
6. Calzas Rodríguez J, De La Nogal Fernández B, Arrieta Garmendía JM, Lastra Aras E, García Castaño A, Barrio Gil-Fournier A, *et al*. Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico. Farm Hosp. 2003 [acceso 12/06/2024];27:171-8. Disponible en: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-capecitabina-un-quimioterapico-oral-lucha-articulo-13118786>
7. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. World J Gastroenterol. 2015;21:5158-66. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5158>
8. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, *et al*. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2020;70:2782-858. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>
9. Kim H. Glutamine as an Immunonutrient. Yonsei Med J. 2011;52:892-7. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.892>
10. Alonso Pérez L, Fernández Vázquez A, Valero Zanuy MA, Gomis Muñoz P, León Sanz M, Herreros de Tejada A. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. Nutr Hosp 2010 [acceso 12/06/2024];25(1):49-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204255/>

11. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018;10:1564. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
12. Fox AD, Kripke SA, De Paula J, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL. Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:325-31. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607188012004325>
13. Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*. 2020;12:1675. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061675>
14. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, *et al*. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126:4423-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
15. Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2015;20:910-8. DOI: <https://doi.org/10.4103/1735-1995.170634>
16. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43:1025-34. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13590>
17. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z, *et al*. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *Jornal de Pediatria*. 2015;91:392-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.10.009>
18. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, *et al*. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014;133:e904-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0652>
19. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, *et al*. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Hospitalized Adults. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45:785. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182166a42>
20. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, *et al*. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017;170:548-563.e16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>

21. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
22. Savarese D, Al-Zoubi A, Boucher J. Glutamine for Irinotecan Diarrhea. JCO 2000;18:450. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.450>
23. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. Integrative Cancer Therapies. 2018 [acceso 12/06/2024];17(4):1027-47. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6247548/>
24. Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K. Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. Annals of Surgery. 1998;227:485. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00006>
25. Lamichhane P, Maiolini M, Alnafoosi O, Hussein S, Alnafoosi H, Umbela S, *et al*. Colorectal Cancer and Probiotics: Are Bugs Really Drugs? Cancers. 2020;12. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12051162>
26. Peng Y, Ma Y, Luo Z, Jiang Y, Xu Z, Yu R. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2023;13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>
27. Yu A-Q, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. Nutrition and Cancer. 2016;68:535-44. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1158300>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas.

Curación de datos: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.

Análisis formal: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.

Adquisición de fondos: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez.

Investigación: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.

Metodología: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas.

Administración del proyecto: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas.

Recursos: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez.

Software: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez.

Supervisión: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González.

Validación: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.

Visualización: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.

Redacción del borrador original: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas.

Redacción, revisión y edición: Diana Yolanda Reyes Barretero, Emigdio Jaimes Alpízar, Yazmin Lizeth Beltrán Chaidez, Imelda García Argueta, Carmen Juárez González, Paola Mariana Medina Cárdenas, Arturo González Santana.