

SUPLEMENTACIÓN CON ANTIOXIDANTES NO PREVIENE NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO AVANZADO

VANESSA FUCHS-TARLOVSKY, GABRIELA GUTIÉRREZ-SALMEÁN, MARÍA AMANDA CASILLAS, MÓNICA BEJARANO-ROSALES, GUILLERMO M CEBALLOS REYES

SERVICIO DE ONCOLOGÍA Y DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

RESUMEN

OBJETIVO: En México el cáncer cérvico uterino al igual que en otros países de América representa un grave problema de salud pública. El tratamiento depende de su extensión; los estadios localmente avanzados son tratados con una combinación de quimioterapia con cisplatino y radioterapia. Ambas terapias utilizadas son consideradas oxidativas y por ello son capaces de influir en las toxicidades del propio tratamiento, el objetivo de este trabajo es determinar la eficacia de la suplementación con antioxidantes y su efecto sobre la prevención de la toxicidad renal por cisplatino. **MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado que incluyó a pacientes con cáncer cérvico uterino en estadios localmente avanzados cuyo tratamiento antineoplásico consistió en radioterapia y quimioterapia con cisplatino. Se asignó aleatoriamente a las pacientes a recibir un suplemento antioxidante diariamente o bien un placebo. Se determinó la función renal mediante la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento y al término del mismo. Se realizaron pruebas *t-Student* inter e intra grupales a fin de determinar el efecto de la suplementación sobre los parámetros evaluados. **RESULTADOS:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; en cambio, existió una disminución significativa en ambos grupos al finalizar el tratamiento. **CONCLUSIONES:** La suplementación con antioxidantes no es capaz de prevenir la toxicidad a nivel renal producida por la quimioterapia con cisplatino.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, cervical, uterino, antioxidantes, estrés, oxidativo, cisplatino, nefrotoxicidad.

SUMMARY

OBJECTIVE: In Mexico, our country, the pathology of cervical cancer is a major public health issue, the same situation is present in other American countries. The treatment for this pathology depends on its extension; for locally advanced stages, a combination of radiotherapy and chemotherapy with cisplatin drug is common used. The both therapies are considered to be pro oxidative and this can be implied in the toxicities of the treatment. The objective of this work was to determine the efficacy of antioxidant supplementation on the prevention of cisplatin drug in the renal toxicity. **METHODS:** We conducted a randomized clinical trial in the patients with locally advanced stage cervical cancer whose antineoplastic treatment consisted in radiation therapy and chemotherapy with the cisplatin drug. The patients were randomly assigned to receive either an antioxidant supplement or the placebo. We assessed renal function as creatinine clearance before and after concluding the oncologic treatment. We performed inter and intragroupal *t-Student* tests in order to determine the effect of the antioxidant supplementation on the evaluated parameters. **RESULTS:** No statistically significant differences we were found between the groups; however, there was a significant decrease in renal function in the both groups after finalizing the oncologic treatment. **CONCLUSIONS:** The antioxidant supplementation does not prevent the renal toxicity from the cisplatin drug chemotherapy.

KEY WORDS: Cancer, cervical, uterine, antioxidants, oxidative, stress, cisplatin, nephrotoxicity.

Recibido: 11/11/2010 Revisado: 12/12/2020
Aceptado para publicación: 14/12/2010

Correspondencia: Vanessa Fuchs. Hospital General de México. Servicio de Oncología, pabellón 111. Doctor Balmis No.148, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc. México, D.F. 06726. Tel: (52) (55) 2789 2000 ext.1062, 1510. E-mail: fuchsvanessa@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino (CaCu) es una de las enfermedades más comunes entre las mujeres a nivel mundial; ocupa el segundo lugar en morbi-mortalidad por neoplasias, solo después del cáncer de mama ⁽¹⁻⁴⁾. El tratamiento del CaCu depende del estadio de la neoplasia ^(5,6). Para la enfermedad localmente avanzada (estadios clínicos FIGO Ib2-IIIb), incluye la aplicación de quimioterapia a base de cisplatino concomitante a radiación pélvica ⁽⁷⁻⁹⁾.

La terapia antineoplásica no hace distinción entre células cancerosas y sanas: actúa en ambas, produciendo efectos adversos en el paciente como fatiga, alopecia, anorexia, leucopenia, anemia y nefrotoxicidad, entre otros. Dentro del tratamiento del CaCu, el cisplatino se caracteriza por provocar alopecia en raras ocasiones, pero muy frecuentemente, náusea y vómito; adicionalmente puede provocar toxicidad renal (manifestada como un decremento en la tasa de filtración glomerular) y en el oído (a manera de acúfenos y pérdida en la audición de altas frecuencias) ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El estrés oxidativo ha sido sugerido como uno de los factores que participan en el daño a células sanas y, por tanto, en la toxicidad de los agentes antineoplásicos. El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes en el organismo y las especies reactivas de oxígeno (EROs) debido a una deficiencia antioxidante o a un exceso en la producción de radicales libres ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Dado que los antioxidantes tienen la capacidad de terminar las reacciones en cadena que involucran radicales libres al remover algunos intermediarios (actuando como agentes reductores) e inhibir otras reacciones de oxidación al oxidarse a sí mismos, es posible suponer que la suplementación con antioxidantes será auxiliar a

disminuir el daño debido al estrés oxidativo: esta suplementación puede reducir la probabilidad de presentar efectos secundarios ⁽¹⁴⁾.

Dentro de los antioxidantes esenciales se encuentran las vitaminas C, A y E (ácidos ascórbico, caroteno y α -tocoferol, respectivamente). Cada uno tiene un mecanismo de acción diferente que contribuye a la disminución del estrés oxidativo: α -tocoferol es ahora identificado como el antioxidante liposoluble de mayor importancia que protege a las membranas celulares contra la oxidación al reaccionar con los radicales intermedios producidos a partir de la peroxidación lipídica de manera que se evita la propagación de la reacción. Los radicales α -tocoferoxilos formados por este proceso pueden ser reciclados a su forma reducida y activa por medio de una reducción con ascorbato, retinol o ubiquinol. Además de reciclar la molécula de α -tocoferol, el ácido ascórbico es un agente reductor capaz de neutralizar EROs tales como el peróxido de hidrógeno y el hidroxilo, protegiendo así a los tejidos y células al evitar la iniciación de una reacción en cadena. Finalmente, las moléculas de β -caroteno funcionan como antioxidantes gracias a su capacidad de buscar y neutralizar singletes de oxígeno y radicales peroxilo ^(15,16).

Por lo anterior, el objetivo de este estudio consistió en determinar si la suplementación con antioxidantes durante el tratamiento antineoplásico sería capaz de disminuir la toxicidad renal característica del cisplatino.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, ciego y con controles pasivos (placebo) que incluyó a pacientes que ingresaron al servicio de oncología del Hospital General de México mediante un muestreo de casos consecutivos. Como criterios de inclusión, la paciente debió tener un diagnóstico de cáncer cérvico uterino localmente avanzado (estadios FIGO IB2-IIIb) y recibir tratamiento oncológico con quimioterapia

con cisplatino a dosis 40 mg/m² concomitante a radioterapia pélvica externa a dosis de 50 Gy en 25 sesiones. No se incluyeron pacientes reincidentes, con tratamiento antineoplásico previo, con diabetes o hipertensión.

Se determinó aleatoriamente si la paciente recibiría un suplemento comercial con antioxidantes (4,8 mg de β-caroteno, 200 mg de vitamina C, 200 UI vitamina E, 50 μg de selenio y 15 mg de zinc) o un placebo idéntico físicamente pero sin el compuesto activo. El suplemento/placebo se administró diariamente durante todo el curso del tratamiento antineoplásico.

La función renal se evaluó a través de la depuración de creatinina. Esta forma parte del monitoreo rutinario de toda paciente que recibe el tratamiento oncológico previamente descrito. La depuración de creatinina se determinó antes de iniciar el tratamiento y una vez concluido el mismo.

Se realizó un análisis entre grupos de tratamiento (suplemento vs. placebo) se realizó mediante pruebas *t-Student* para muestras independientes al inicio y al final del estudio.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de México; todas las participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se reclutaron 73 pacientes, las cuales fueron asignadas al tratamiento de acuerdo a una tabla de números aleatorios en la que se obtuvo la siguiente distribución: 38 (52,05 %) recibieron tratamiento con antioxidantes y 35 (47,94 %) placebo.

La función renal fue analizada de manera intra e intergrupala, con *t-Student* para muestras pareadas e independientes, respectivamente. No se encontraron diferencias inter grupales significativas antes ni después del tratamiento antineoplásico. En cambio, exhibieron una reducción estadísticamente significativa en la función renal (Cuadro 1).

De esta manera, se concluye que la suplementación de antioxidantes durante el tratamiento antineoplásico no previene sus toxicidades.

DISCUSIÓN

En ambas poblaciones fue posible observar la atrofia de la funcionalidad renal al mostrar una disminución progresiva en la depuración de creatinina, aspecto reportado como toxicidad del cisplatino^(13,14,17). Este estudio evaluó los efectos de la suplementación a dosis disponibles al

Cuadro 1. Diferencias en la función renal inter e intra-grupal, antes y después del tratamiento oncológico

Grupo	Depuración de creatinina (mL/min) inicial	Depuración de creatinina (mL/min) final	P
	Media ± d.e	Media ± d.e	
Suplemento n=38	90,83 ± 29,20	75,74 ± 28,00	0,000
Placebo n=35	86,56 ± 26,77	70,90 ± 25,12	0,000
P	ns.	ns.	

paciente (como suplementos comerciales) puesto que un gran número de pacientes oncológicos que reciben tratamiento consumen este tipo de productos sin información ni control alguno. De hecho, las recomendaciones actuales en cuanto al uso de suplementos refieren que es necesario cubrir las recomendaciones de ingestión: ingesta diaria recomendada/sugerida (IDR/IDS), sin llegar a las dosis excesivas: límite superior de consumo (LSC) ⁽¹⁸⁾. De manera particular, la capacidad antioxidante de la vitamina E no se incrementa después de la saturación; para ello, bastan 100 UI (100 mg) de α -tocoferol. Por su parte, la máxima bio disponibilidad de vitamina C se obtiene con una dosis de 200 mg/día ⁽¹⁹⁾.

Estos resultados pueden obedecer a diversas razones, siendo la más comúnmente discutida, la dosis de suplementación. En diversos estudios se han utilizado grandes dosis de suplementación, por ejemplo 10 000 UI de vitamina E diariamente); sin embargo, esta dosificación resulta controversial al existir el argumento que señala que la apoptosis de las células tumorales es selectivamente incrementada por la presencia de EROs en el tejido y que la suplementación con mega dosis de antioxidantes desacelera este proceso, favoreciendo la persistencia del cáncer y la ineffectividad del tratamiento ⁽¹⁹⁾. Por tanto, el presente estudio pretendió evaluar si una “adecuada ingestión” de antioxidantes, es decir, la obtención de un aporte correcto sin llegar a ser excesivo, era capaz de disminuir la toxicidad producida por el tratamiento antineoplásico; sin embargo, como pudo observarse, este efecto no se logró, aspecto que sugiere que el estrés oxidativo probablemente no es neutralizado con dicha concentración de antioxidantes pues la terapia oncológica aumenta los radicales libres en gran medida. Adicionalmente, la toxicidad propia del fármaco antineoplásico se lleva a cabo mediante otros mecanismos diferentes al daño por oxidación, de manera que la suplementación con antioxidantes no es suficiente para prevenir los efectos secundarios. Podemos concluir que la evidencia al momento en cuanto a la

suplementación resulta inconcluyente como puede verse en este mismo estudio puesto que no ofrece algo realmente sustentado por ejemplo una diferencia estadística, y más bien se ha basado en historias y vivencias particulares o en resultados como los que se presentan aquí: estos, a pesar de ser alentadores no llegan a ser lo suficientemente fuertes.

En general, a pesar de que se conoce el impacto médico y económico que tienen el estado nutricional y los efectos colaterales al tratamiento oncológico, frecuentemente son subestimados y no correctamente atendidos pese a que la evidencia señala que el estado nutricional influye de manera directa en el pronóstico, recuperación y respuesta al tratamiento, estancia hospitalaria, costos y calidad de vida del paciente.

Por ello, es preciso proponer e implementar líneas de investigación que lleven al desarrollo de protocolos y prácticas que mejoren estos efectos en el paciente oncológico, de manera que sea posible tener una óptima intervención médica y nutricional con el objetivo de mejorar la salud del paciente.

REFERENCIAS

1. Hidalgo-Martínez A. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y el por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Rev Biomed.* 2006;17:81-84.
2. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Maxwell D. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Sal Pub Mex.* 2003;45(Suppl 3):306-314.
3. Mohar A. Prevención del cáncer cervical: caso de los países en desarrollo. *Sal Pub Mex.* 2003;45(3):302-303.
4. Secretaría de Salud. Programa de acción: cáncer cérvico uterino. México: Secretaría de Salud; 2002:13-26.
5. Herrera A, Granados M. Procedimientos médico quirúrgicos. En: Herrera A, editor. 2ª edición. Manual de Oncología. México: McGraw-Hill; 2003.p.492-514.

6. González-Merlo J, González-Bosquet J, Biete-Solà A, Casanova-Domènech LI, Mestres-Estartús J. Cáncer de cérvix. En: González-Merlo J, González-Bosquet J, editores. *Ginecología Oncológica*. 2ª edición. Barcelona, España: Masson; 2000.p.141-176.
7. Luján P. Radioterapia en el cáncer cérvico uterino. En: Torres-Lobatón A, editor. *Cáncer ginecológico: diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw-Hill; 2004.p.43-56.
8. Lira VM. Quimioterapia del cáncer cérvico uterino. En: Torres-Lobatón A, editor. *Cáncer ginecológico: diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw-Hill; 2004.p.84-85.
9. Cisplatin Drug Monograph. Disponible en: URL:<http://www.cancercare.on.ca/pdfdrugs/cisplati.pdf>.
10. Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: Impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther*. 2004;3:294-300.
11. Elejalde JJ. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna*. 2001;18(6):326-235.
12. Castle PE, Giuliano AR. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients: Assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Nat Cancer Inst Monographs*. 2003;31:29-34.
13. Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr*. 2004;134(Suppl):3201-3204.
14. Zamora JD. Antioxidantes: micronutrientes en lucha por la salud. *Rev Chil Nutr*. 2007;34(1):17-26.
15. Paiva SAR, Russell RM. α -carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(5):426-433.
16. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, Sterk PJ, De Laat JAPM, Hermans J. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):574-579.
17. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber H, Nixon D, Piccina MF, et al. The role of dietary supplements during cancer therapy. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3794-3799.
18. Olivares-Corichi IM, Guzmán-Grenfell AM, Sierra-Vargas MP, Mendoza-Atencio RS, Hicks-Gómez JJ. Perspectivas del uso de antioxidantes como coadyuvantes en el tratamiento del asma. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2005;18(2):154-161.
19. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *Ca Cancer J Clin*. 1998;48(2):69-80.