



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**Instituto Nacional de Cancerología  
Epidemiología Clínica**

**TÍTULO:**

“Efecto del tratamiento nutricional sobre el pronóstico en pacientes con  
cáncer cervicouterino”

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS  
PRESENTA**

Laura Adriana Flores Cisneros

**TUTOR:**

Dra. Lucely Cetina Pérez  
Instituto Nacional de Cancerología

**COMITÉ TUTOR:**

Dra. Lilia Castillo Martínez  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”  
Dr. Alfonso Dueñas González  
Instituto Nacional de Cancerología

**Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Junio del 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1. Marco Teórico .....	5
1.1 Cáncer cervicouterino .....	5
1.2 Etapificación del Cáncer Cérvicouterino:.....	6
1.3 Tratamiento antineoplásico para cáncer cervicouterino de acuerdo al estadio clínico ....	6
1.3.1 Quimioterapia y radioterapia concomitante (QTRT) .....	7
1.4 Toxicidad gastrointestinal .....	9
1.5 Calidad de vida .....	10
1.6 Estado de nutrición en el paciente oncológico.....	11
1.7 Tratamiento nutricional .....	12
Fibra.....	13
Grasa.....	13
Lactosa.....	13
2. Antecedentes .....	14
2.1 Composición corporal y su relación pronóstico en el paciente oncológico .....	24
Tabla 2. Cuadros de evidencia .....	19
3. Planteamiento del problema de investigación .....	29
4. Justificación .....	30
5. Pregunta de investigación .....	30
6. Objetivos de investigación .....	30
7. Hipótesis .....	31
8. Metodología .....	31
8.1 Diseño del estudio .....	31
8.2 Población blanco.....	31
8.3 Tamaño de muestra.....	31
8.4 Criterios de selección:.....	32
8.4.1 Criterios de inclusión.....	32
8.4.2 Criterios de exclusión.....	33
8.4.3 Criterios para el retiro de pacientes .....	33
9. Procedimientos del estudio .....	34
9.1 Descripción de la intervención .....	34
9.2. Descripción general del estudio.....	35

9.3. Invitación a participar .....	35
9.4. Asignación a los grupos de tratamiento .....	36
9.5. Intervención nutricional .....	36
9.6. Dieta control .....	37
9.7. Seguimiento .....	37
9.8. Cronograma de visitas .....	40
Figura 2. Esquema de procedimientos del estudio .....	41
10. Cuadros de operacionalización de variables .....	42
11. Modelo conceptual .....	46
12. Plan de análisis estadístico .....	46
Consideraciones éticas .....	48
13. Flujograma de pacientes .....	50
14. Resultados .....	51
15. Discusión .....	67
16. Conclusión .....	73
17. Limitaciones .....	73
19. Recursos .....	73
20. Referencias bibliográficas .....	75
Anexo 1. Manual de recomendaciones nutricionales .....	82
Anexo 2. Cuestionarios de calidad de vida .....	83
Anexo 3. Formato de recolección de datos .....	87
Anexo 4. Consentimiento informado .....	91
Anexo 5. Carta de aprobación .....	92

prevalencia en fue carcinoma epidermoide. La dosis de RT aplicada en el GI fueron  $50.1 \pm 6.7$  greys (gy) mientras que en el GC  $49.9 \pm 4.6$  gy, más del 75% en ambos grupos recibieron 5 ciclos de QT o más. En cuanto a la TGI por síntomas se presentó una mayor frecuencia de estreñimiento en cualquier grado en el GC (GC 72.4% vs. GI 52.3%,  $p=0.0016$ ). Se observó que los sujetos del GI tienen 46% menos riesgo de presentar estreñimiento leve en comparación con el GC ajustado por edad, estadio clínico y fuerza de mano. Y 84% menos riesgo de presentar diarrea severa comparado con los sujetos del grupo control ajustado por edad, tipo de quimioterapia, y fuerza de mano. Además, se observó que la ingesta de la energía, fibra insoluble disminuyeron significativamente en mayor proporción en el GC comparado con el GI. Se observan cambios estadísticamente significativos al comparar entre grupos en las variables de fibra total ( $p<0.001$ ), fibra insoluble ( $p= 0.023$ ) y lactosa ( $p=0.014$ ). **Conclusión:** Las mujeres que recibieron la dieta de intervención (dieta modificada en fibra, lactosa y grasas) tuvieron menor riesgo de presentar estreñimiento leve y menor riesgo de presentar diarrea severa.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer cervicouterino (CaCu) es el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres, y ocupa el séptimo lugar en muertes por cáncer. En México, es el tercer tipo de cáncer más frecuente en mujeres en edades reproductivas. La toxicidad gastrointestinal (TGI) durante los dos primeros años del tratamiento se ha reportado en un 9 - 12% de la población con cáncer. Alrededor del 90% de los pacientes bajo radioterapia abdomino-pélvica presentan cambios en el tracto gastrointestinal. Se han identificado alrededor de 22 eventos adversos GI provocados por quimio-radioterapia concomitante (QTRT). Los que se presentan en mayor frecuencia son: náusea y vómito entre el 80 – 90%, diarrea 50 – 80%, mientras que estreñimiento y proctitis en un 13%. Por otra parte, existe pérdida de peso, masa muscular esquelética y masa grasa, la cual es provocada por diversos factores, principalmente la anorexia, el desequilibrio hidroelectrolítico, y la malabsorción de nutrimentos a nivel intestinal. En esta población, no existe un tratamiento nutricional establecido, se siguen utilizando las recomendaciones institucionales, en otras poblaciones con cáncer ginecológicos o próstata, han realizado intervenciones con dietas modificadas en fibra, grasas y lactosa principalmente, las cuales han mostrado efectos positivos en la toxicidad gastrointestinal.

**Objetivo general:** Evaluar el efecto de una dieta modificada en fibra, lactosa y grasa sobre la toxicidad gastrointestinal en pacientes con CaCu localmente avanzado en comparación con la prescripción habitual del INCan, durante 6 meses de tratamiento.

**Metodología:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, se incluyeron mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer cérvico uterino en etapas localmente avanzadas (IB2 –IVA) del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de febrero 2017 a marzo 2020. Se dividieron en dos grupos, al grupo intervención se les indicó una dieta modificada en fibra, lactosa y grasa, mientras que al grupo control se les indicó seguir las recomendaciones nutricionales del INCan. La toxicidad se midió utilizando el CTCAE v4.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 137 mujeres, de las cuales 67 se aleatorizaron al grupo intervención (GI) y 70 se aleatorizaron al grupo control (GC). La edad promedio en el GI fue de  $47.2 \pm 13.4$  mientras que en el GC fue de  $49.7 \pm 14.2$ . En ambos grupos, el estadio clínico con mayor prevalencia fue el tipo II, y el tipo histológico con mayor

## 1. Marco Teórico

### 1.1 *Cáncer cervicouterino*

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2020 se reportaron 10 millones de muertes relacionadas con el cáncer (1).

En el mundo, el GLOBOCAN 2020 estimó alrededor de 604 127 casos nuevos y 340,831 muertes. Se presenta con mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo y del tercer mundo. El cáncer cervicouterino (CaCu) es el cuarto tipo de cáncer más frecuente, y ocupa el cuarto lugar en muertes por cáncer en mujeres (2).

En México, es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres, en el año 2020 aproximadamente 9,439 mujeres fueron diagnosticadas con CaCu y fueron reportados un total de 4,335 muertes por la misma causa; lo que convierte al CaCu en el segundo tumor más común y en la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas (2).

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan), reciben alrededor de 500 pacientes con diagnóstico de CaCu en un año, de las cuales el 80% se encuentran en etapas localmente avanzadas y el 30% presentan alguna comorbilidad: hipertensión arterial, diabetes mellitus u, obesidad (3).

La sobrevivencia de las pacientes diagnosticadas en etapas localmente avanzadas oscila entre el 60 al 80% a los 5 años, de acuerdo a la etapa clínica (3). Aunado a esto, las mujeres con CaCu tienen un riesgo de ser hospitalizadas de OR 4.33 [IC 95% 1.75 - 10.76, p= 0.0017], en comparación con otros cánceres ginecológicos. Este riesgo se incrementa en aquellas con un ingreso socioeconómico bajo, y tienen mayor riesgo de hospitalizaciones OR=6.49 [2.39-17.71, p=0.0009]. Es importante mencionar que el costo promedio por readmisión hospitalaria en USA es de \$25,416 dólares y este aumenta a \$35,232 dólares al asociarse con las complicaciones gastrointestinales (4).

### *1.2 Etapificación del Cáncer Cervicouterino:*

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 1958 creó su sistema de clasificación debido a la necesidad de un instrumento uniforme de clasificación y criterios de nomenclatura comunes. El sistema FIGO es actualmente el más aceptado en el mundo. La versión más reciente fue definida en 2018, aunque por la temporalidad del estudio, en el presente estudio se utilizó la versión de 2009 y es el que se describe a continuación (5–7):

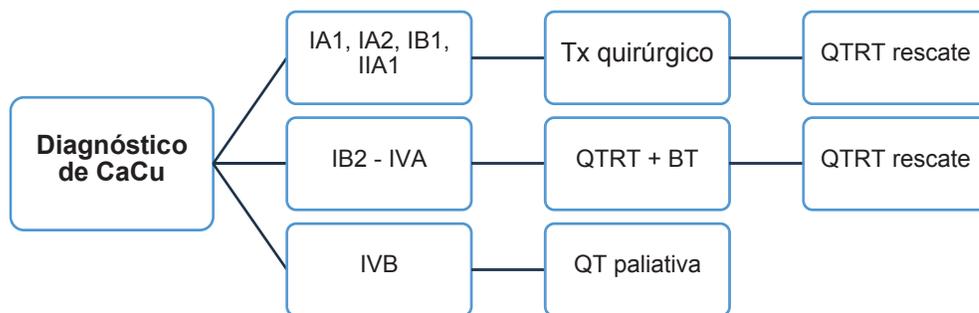
<b>Etapa</b>	<b>Características</b>
<b>IA</b>	Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico. Invasión del estroma de máximo 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión
<b>IA1</b>	Invasión al estroma < 3 mm profundidad y < 7mm extensión
<b>IA2</b>	Invasión al estroma a no más de 3-5 mm profundidad < 7 mm extensión
<b>IB</b>	Lesiones clínicas limitadas al cérvix. Lesión macroscópicamente visible
<b>IB1</b>	Lesiones clínicas > 5 mm o visible < 4 cm
<b>IB2</b>	Lesiones clínicas visible > 4 cm. Sin afección a ganglios linfáticos
<b>IIA</b>	Ninguna afección parametrial evidente. Invade 2/3 superiores de la vagina
<b>IIA1</b>	Lesión mide ≤ 4 cm, sin afección a ganglios linfáticos
<b>IIA2</b>	Lesión mide > 4 cm, sin afección a ganglios linfáticos
<b>IIB</b>	Lesión invade a parametrios parcialmente, sin afección a ganglios linfáticos
<b>IIIA</b>	Lesión invade 1/3 inferior de la vagina sin llegar a pared pélvica
<b>IIIB</b>	Lesión invade pared pélvica, puede existir hidronefrosis o insuficiencia renal
<b>IVA</b>	Lesión invade mucosa de vejiga o recto
<b>IVB</b>	Metástasis a distancia

### *1.3 Tratamiento antineoplásico para cáncer cervicouterino de acuerdo al estadio clínico*

En general, los carcinomas microinvasivos (IA1) se tratan con cirugía con la probabilidad de curación de la 100% de los pacientes. Los tumores en estadios clínicos tempranos (IA2 a IB1),

se tratan habitualmente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con 90% de probabilidades de curación. Las pacientes con estadios clínicos tempranos, pero de mayor volumen o extensión tumoral (IB y IIA) son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica o radical con resultados equivalentes, sin embargo la supervivencia a los 5 años de estos pacientes puede ser hasta del 60%. El tratamiento de las pacientes con enfermedad localmente avanzada IB2-IVA tradicionalmente había consistido en radioterapia (RT) como modalidad única, siendo el pronóstico mucho menos alentador con una supervivencia a 5 años del 15% a 70%. En las pacientes con enfermedad metastásica a distancia (estadio IVB), o recurrentes, persistentes de la enfermedad, el tratamiento es a través de quimioterapia paliativa (8,9). (Ver Figura 1)

**Figura 1. Esquema del tratamiento antineoplásico para cáncer cervicouterino de acuerdo al estadio clínico.**



Tomado el Primero consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino, Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), 2014. CaCu=cáncer cervicouterino, RT=radioterapia, QT=quimioterapia, QTRT=quimio-radioterapia concomitante, BT=braquiterapia.

### ***1.3.1 Quimioterapia y radioterapia concomitante (QTRT)***

El tratamiento estándar para las etapas localmente avanzadas (IB2 – IVA) es la quimio-radioterapia concomitante, seguida de la braquiterapia a base de cisplatino o gemcitabina (QTRT- BT) (10,11).

El principal fundamento en cuanto al cisplatino, se debe al sinergismo existente entre la QTRT a través de diversos mecanismos. Primero, existe un incremento de las lesiones letales en el ácido desoxirribonucleico (ADN), promoviendo la sincronización de las células hacia fases más

sensibles a la radiación y segundo, se reduce la fracción de las células hipóxicas resistentes a la radiación (12).

Actualmente, el tratamiento médico estándar en pacientes con función hematológica y renal adecuada consiste en QTRT con cisplatino, como piedra angular de dicho abordaje terapéutico; se han documentado tasas de respuesta aceptables y una mejoría en términos de supervivencia, reduciendo en un 20% el riesgo de muerte. Sin embargo, una observación importante en cuanto al cisplatino, es recordar que es una droga radiosensibilizadora con eventos adversos como nefrotoxicidad de 20 al 41% y neuropatía de 30 al 86%. De acuerdo a diversos estudios una droga alternativa es la gemcitabina (13,14).

Por otra parte, la gemcitabina es un análogo de deoxicitidina que inhibe la síntesis de ADN. Después de ser introducido a la célula, la droga es fosforilada a sus metabolitos activos, gemcitabina di y trifosfato, los cuales a su vez inhiben la elongación de la cadena de ADN conduciendo a fragmentación del ADN y apoptosis. Estos efectos se aumentan por varios mecanismos de auto-potenciación que mantienen concentraciones intracelulares altas de los metabolitos de gemcitabina (15).

Existen dos artículos de los autores McCormack y Pattaranutaporn en donde evaluaron la acción radiosensibilizadora de éste antimetabolito como agente único. El primer estudio realizado por McCormack y cols., incluyó 10 pacientes sin tratamiento previo en estadios 1B2 – IIIB con CaCu. El total de las pacientes recibieron RT externa con 50.4 Gy, en 28 fracciones durante 5.5 semanas seguido de braquiterapia (BT) intracavitaria. La dosis inicial de gemcitabina fue de 50mg / m<sup>2</sup> hasta 150 mg / m<sup>2</sup>. A estas dosis, la gemcitabina fue bien tolerada; ningún paciente presentó toxicidad severa, pero todas reportaron diarrea leve o moderada, y sólo 3 presentaron mielosupresión moderada; por lo tanto, la dosis limitante de toxicidad no fue encontrada en este estudio (13).

Pattaranutaporn y cols., realizaron un estudio fase II para evaluar la actividad y seguridad de gemcitabina. Incluyeron 19 pacientes las cuales recibieron una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 5 semanas más 25 fracciones de 2 Gy de RT hasta alcanzar 50 Gy, seguido por BT. Se reportó una adecuada tolerancia de la gemcitabina en los 19 pacientes, sin la interrupción de la RT, se reportó una paciente con diarrea y anemia grado 3 y ninguna toxicidad grado 4 (14).

Después del tratamiento con QT-RT se aplica la braquiterapia, la cual se define como radioterapia intersticial, intracavitaria y superficial. Utiliza pequeñas fuentes selladas o parcialmente selladas que pueden colocarse sobre o cerca de la superficie del cuerpo o dentro de una cavidad corporal natural o implantarse directamente en los tejidos. La braquiterapia se aplica después de 1-2 semanas de terminar la QT-RT concomitante. La braquiterapia intracavitaria puede ser de baja tasa de dosis con Cesio 137, o de alta tasa de dosis con Iridio, el uso de braquiterapia de alta o baja tasa queda a criterio del radio-oncólogo.

#### 1.4 Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad es definida como una secuencia dinámica de acontecimientos celulares y efectos titulares específicos que se inicia en el mismo momento de la exposición a la RT. Su expresión dependerá del periodo de renovación del tejido dañado (16). Se consideran eventos agudos cuando aparecen dentro de los primeros 90 días y eventos tardíos cuando el periodo de latencia era mayor a 90 días.

El tratamiento de RT en la región abdomino-pélvica afecta el tracto gastrointestinal, produciendo edema y cambios degenerativos en las células epiteliales de la mucosa y las células del estroma durante la primera semana, en el primer y segundo mes se observa hiperemia, hemorragia e infiltrado leucocitario. Provocando además fibrosis e isquemia crónica, áreas focales de estenosis y/o ulceración, palidez mucosa y telangiectasias, ulceración y/o formación de fístulas. La toxicidad gastrointestinal (TGI) durante los dos primeros años del tratamiento se ha reportado en un 9 - 12% de la población con cáncer (10). Se ha reportado que la toxicidad en intestino delgado e intestino grueso oscila entre un 4 y 10%.

Clínicamente la toxicidad aguda se manifiesta pocas horas después de recibir RT debido una disminución de la función secretora, reacción inflamatoria de la mucosa gástrica, existen alteraciones que se ven reflejadas en los siguientes síntomas más frecuentes: náuseas, vómitos, sensación de plenitud, anorexia, proctocolitis, enteritis, gastritis, ulceración tardía. Mientras que en la toxicidad tardía o crónica se caracteriza por los siguientes síntomas: obstrucción intestinal, colitis aguda, alteración del tránsito intestinal, ulceración, engrosamiento de pliegues, estrechamiento de segmentos intestinales y adherencias mesentéricas. Además, de síndrome de malabsorción tanto de carbohidratos como de grasas, aumento intraluminal de sales biliares,

sobrecrecimiento bacteriano, déficit de vitamina B12, esteatorrea, fístulas enterocolónicas, proctitis crónica, fistulas vesicovaginales y vesicorectales, estenosis rectal, diarrea, ulceraciones y telangiectasias, disfunción del esfínter anal (17–19).

Para la evaluación de la toxicidad gastrointestinal se utiliza la escala de eventos adversos (EA) en donde un EA se define como cualquier nuevo hallazgo o evento no deseado que se puede atribuir al tratamiento su expresión clínica dependerá de los factores tisulares, ambientales e intrínsecos de cada individuo (16,18) y se clasifican de acuerdo a la escala: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); creada en 1983 por el National Cancer Institute (NCI). Esta escala representa el primer sistema multimodal de clasificación de las complicaciones tanto agudas como tardías del tratamiento del cáncer y clasifica la toxicidad en EA en 5 grados (17). Grado 1= leve, grado 2= moderado, grado 3= severo, grado 4= compromete la vida y grado 5 muerte relacionada con el evento adverso, engloba la toxicidad producida por la cirugía, QTRT (16).

Debido a que las toxicidades que presentan las pacientes que reciben QT-RT + BT pueden llegar a ser severas y/o de larga duración, éstas pueden causar el deterioro del estado nutricional y de la calidad de vida, durante y después del tratamiento.

## 1.5 Calidad de vida

La calidad de vida (CV) es un concepto multidimensional que evalúa y refleja la capacidad física, funciones emocionales, cognitivas y sociales, además de la presencia de síntomas provocados por el tratamiento o enfermedad.

La salud se define como: “El estado de bienestar físico y mental, y no solo por la ausencia de enfermedad” (20). La CV relacionada a la salud, es un concepto multidimensional que cuantifica los efectos psicológicos, físicos y sociales de la enfermedad y su tratamiento (20–22) y que generalmente, se evalúa con cuestionarios que son contestados por el paciente (23). En los pacientes con cáncer, el estado de salud es un buen reflejo de la medida de la CV (24), la cual está ampliamente influenciada por aspectos nutricionales. Por otro lado, y más allá de las alteraciones físicas y de los efectos metabólicos del cáncer, los pacientes frecuentemente sufren también de estrés psicológico como depresión.

La herramienta para evaluar la calidad de vida en estos pacientes es el cuestionario QLQ-C30 de la “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) el cual es específico para cáncer (25), y ha sido traducida al español y validada en México (26) . Evalúa la calidad de vida en 5 escalas funcionales: físico, social, emocional, cognitivo, y de rol; 9 escalas de síntomas: fatiga, náusea, vómito, disnea, insomnio, falta de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras, y además de una escala global de la percepción de la calidad de vida. Las puntuaciones de cada uno se ubican en un intervalo de 0 a 100, en donde un puntaje cercano a 100 en las escalas funcionales indica una mayor funcionalidad y en las escalas de síntomas un puntaje cercano a 100 indica mayor sintomatología (27).

Por otra parte, el cuestionario para cáncer cervicouterino es el QLQ-CX24 el cual evalúa aspectos específicos de la enfermedad y del tratamiento en 3 escalas con varios elementos: síntomas experimentados, imagen corporal y funcionamiento sexual/vaginal, y 6 escalas de un solo elemento: linfadenoma, neuropatía periférica, síntomas de menopausia, preocupaciones de la vida sexual, actividad sexual y disfrute de la vida sexual (28).

La evaluación de la calidad de vida debe ser parte de la evaluación de cualquier intervención nutricional. Se ha visto que el llevar un tratamiento de calidad de vida influye en la recuperación completa de la salud o en la recaída de la enfermedad. Un adecuado estado nutricional permite una mejor percepción del estado de salud y bienestar (29).

## 1.6 Estado de nutrición en el paciente oncológico

La desnutrición y la pérdida acelerada de peso son el diagnóstico secundario más frecuente en pacientes con cáncer. La etiología de la desnutrición en estos pacientes es multifactorial y puede presentarse como consecuencia de los cambios metabólicos ocasionados por la presencia de las células tumorales, la localización del mismo y los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico (30).

El paciente con cáncer presenta un balance energético negativo debido a la disminución de la ingesta, provocada por la anorexia o hipofagia, y a la vez por el gasto energético aumentado.

Dependiendo del estadio clínico en que se encuentre, y el tipo de cáncer será el aumento en el gasto de energía (100 a 300 kcal/día), el cual, si no es compensado se verá reflejado en la pérdida de grasa corporal, que oscila entre 0.5 a 1 kg y de 1 a 2.3 kg de masa muscular por mes. Existe además, una inflamación sistémica y concentraciones elevadas de proteína C

reactiva (PCR >1,0 mg/dl) que son producidas por el tumor o liberadas por el huésped; poniendo el estado de nutrición del paciente en un desequilibrio causado por: anorexia, pérdida de masa magra, masa grasa, alteración del metabolismo de lípidos y carbohidratos y la producción de citocinas pro-inflamatorias pudiendo existir además resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa (44,45,49).

Ravasco y cols. en el 2003 realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar los estadios de la enfermedad de los pacientes con deterioro nutricional en donde se incluyeron 205 pacientes (133 hombres y 72 mujeres) que presentaban cáncer de cabeza y cuello, esófago, estómago, colon o recto. Estando bajo tratamiento de RT y/o QT, o bien cuidados paliativos, se evaluaron nutricionalmente por medio de la Valoración Global Subjetiva (VGS) los requerimientos basales de energía fueron estimados de acuerdo a los criterios de la OMS para menores de 60 años y con la fórmula de Owen para los mayores de 60 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de desnutrición moderada y severa, en los estadios III y IV del 79% ( $p=0.003$ ), una disminución de la ingesta calórica y proteica en los estadios III y IV ( $p=0.002$ ); una mayor depleción muscular en los estadios avanzados ( $p=0.001$ ), además de una asociación significativa con la localización del tumor ( $p=0.001$ ), la duración de la enfermedad ( $p=0.002$ ) y la ingesta nutricional ( $p=0.003$ ) así como previa cirugía o QT ( $p=0.002$ ) (33).

Durante la radioterapia pélvica el intestino es el segmento del tracto gastrointestinal más afectado (18). Se modifican diferentes funciones del TGI dependiendo del tipo de RT utilizada, la dosis y la velocidad con la que la radiación se disipa en los órganos. La RT a nivel abdomino-pélvico compromete la mucosa del intestino delgado y disminuye la replicación de células epiteliales, liberación de prostaglandinas y cambios en la microbiota intestinal (19).

Alrededor del 90% de los pacientes bajo radioterapia abdomino-pélvica presentan cambios en el tracto gastrointestinal como son: sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, de hidratos de carbono, cambios en el tránsito intestinal, desarrollo de estenosis, o de enfermedad inflamatoria en el intestino, lo cual se medirá a través de la toxicidad gastrointestinal (TGI).

## 1.7 Tratamiento nutricional

Las Guías de cuidado en nutrición del NCI y la ESPEN reportan que es importante el tiempo de la implementación del tratamiento nutricional, ya que una intervención temprana podrá ayudar al paciente al mantenimiento o aumento de peso corporal, mejorando la respuesta al tratamiento y reduciendo las complicaciones del mismo (34).

Actualmente algunos estudios han reportado modificaciones en la dieta cambios principalmente en la cantidad de grasa, lactosa y fibra, como alternativa para disminuir los síntomas provocados por la TGI como: diarrea, dolor abdominal, inflamación abdominal, flatulencias, urgencia para defecar e incontinencia fecal, entre otros (35–41).

### Lactosa

La lactosa es un disacárido que se encuentra exclusivamente en los productos lácteos. Y es digerida en el intestino mediante la enzima lactasa. La intolerancia a la lactosa es un síndrome que se caracteriza por la deficiencia de la enzima lactasa. Y se caracteriza clínicamente por dolores abdominales, diarrea, náusea y flatulencia. Se ha reportado la deficiencia de esta enzima en un 15% en pacientes bajo tratamiento de radioterapia pélvica relacionada al daño en la mucosa intestinal, teniendo repercusiones en la disminución de las enzimas (42)(43).

### Fibra

La fibra esta compuesta por un complejo de carbohidratos, la cual esta clasificada en soluble e insoluble. La fibra insoluble no puede ser digerida en el intestino mientras que la fibra soluble se caracteriza por aumentar la integridad de las heces y aumenta la reabsorción de agua (44).

### Grasa

En pacientes con tratamiento de radioterapia pélvica, se ha reportado una alta concentración de sales biliares en el colon. Lo anterior, interfiere en la absorción y secreción de agua y electrolitos aumentando la motilidad intestinal (35).

Diferentes Asociaciones contra el cáncer, han emitido recomendaciones nutricionales en pacientes bajo tratamiento de RT a nivel de abdomen-pelvis, sin embargo, se basan en la opinión de expertos. Tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones nutricionales en pacientes con radioterapia a nivel de abdomen-pelvis.**

	<b>Recomendaciones</b>	<b>Evitar</b>
National Cancer Institute (NCI), USA. www.cancer.gov	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta baja en lactosa, grasa y residuos.</li> <li>• Iniciar dieta baja en residuos un día antes de iniciar la radioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Productos lácteos</li> <li>• Granos enteros</li> <li>• Nueces y semillas</li> <li>• Alimentos fritos o grasos</li> <li>• Frutas y verduras frescas sin cáscara</li> <li>• Picantes</li> <li>• Chocolate</li> <li>• Té</li> <li>• Café</li> <li>• Bebidas con cafeína o carbonatadas</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Consumir alimentos a temperatura ambiente</li> <li>• Beber 3 litros de líquidos</li> </ul>
Radiation Oncology Online Journal, USA. www.rooj.com	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta baja en residuo</li> <li>• Aumentar consumo líquidos</li> <li>• Comidas pequeñas y frecuentes</li> <li>• Disminuir el consumo de alcohol</li> <li>• Aumentar consumo de alimentos ricos en potasio</li> <li>• Condimentar con nuez moscada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentos altos en fibra</li> <li>• Verduras crudas</li> <li>• Alimentos a temperaturas elevadas</li> <li>• Bebidas carbonatadas</li> </ul>
Health Call, UK www.internethealthlibrary.com	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Productos lácteos y yogurt fermentado</li> </ul>	

Tomada y modificada de C McGough y col. (36)

## 2. Antecedentes

En la revisión de la literatura realizada se encontraron 8 estudios realizados en sujetos con cáncer ginecológico y próstata en donde se evaluaron los efectos de algún tipo de intervención nutricional. Se enfocaron en el tipo de fibra, aumentando la fibra soluble vs. la fibra insoluble, disminución o restricción del consumo de grasas, aumento en el consumo de frutas y verduras, mostrando efectos positivos en la disminución de los episodios de diarreas principalmente. A continuación se describen cada uno de ellos (35,37–39,45–48).

Cheryl y cols. en el 2001 realizaron un ensayo clínico aleatorizado en mujeres premenopáusicas con neoplasia intraepitelial cervical; su objetivo fue conocer si el aumento del consumo de frutas y verduras se veía reflejado en la cantidad de carotenoides, y la disminución total de las concentraciones de homocisteína en plasma durante un año. Se incluyeron 53 sujetos, los cuales se aleatorizaron en grupo de intervención (n= 27) y grupo control (n= 26). Al grupo de intervención se les entregó un plan de alimentación individualizado, en donde se les indicó consumir de 8 a 10 porciones de verdura y fruta al día, entregándoles los equivalentes necesarios para intercambiar las porciones de alimentos, además tuvieron acceso al personal de nutrición en consultas y por vía telefónica. Se tomaron al inicio del estudio y a los 6 meses: muestras de sangre para valorar la concentración de carotenoides y homocisteína, medidas antropométricas: peso, talla y índice de masa corporal (IMC); estudios de colposcopia, biopsia del cuello uterino. Se encontraron diferencias significativas en la concentración de carotenoides y homocisteína en plasma ( $p < 0.01$ ). Se observó un aumento en la concentración total de carotenoides del 91%  $2.04 \pm 0.13$  a  $3.90 \pm 0.56 \mu\text{mol/L}$ , mientras que la concentración total de homocisteína se redujo en un 11% de  $9.01 \pm 0.40$  a  $8.10 \pm 0.44 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.003$ ). No se encontraron cambios significativos en el grupo control (45).

Nagle y cols. en el 2003, realizaron un estudio de cohorte para evaluar los efectos de los micronutrientes y los grupos de alimentos sobre la mortalidad de los sujetos con cáncer de ovario epitelial (n= 609). Se siguieron durante un promedio de 7.3 años, y se reportó como factor protector HR= 0.75 [IC 95% 0.57 - 0.99] la alta ingesta de verduras, la ingesta de verduras crucíferas HR= 0.75 [IC 95% 0.57 - 0.98] y de vitamina E HR= 0.76 [IC 95% 0.58 - 1.01]. El 45% de la población reportó una supervivencia de 5 años después del diagnóstico (46).

Paxton y cols. en el 2011 realizaron un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de conocer la factibilidad y el impacto de una dieta en los sobrevivientes de cáncer de ovario. Se incluyeron 51 mujeres diagnosticadas en estadios II – IV. Se aleatorizaron en dos grupos, al primer grupo (n= 25) se le dio una dieta alta en fibra, no se especifica qué tipo de fibra, y baja en grasa, la cual consistía en: 5 porciones de verduras / día, 3 porciones de frutas / día, 16 onzas de jugo de verduras / día, 30 g de fibra al día, y menos del 20 % de grasas; mientras que al segundo grupo (n= 27) se les dio la dieta del Instituto Nacional de Cáncer de Texas, suplementada con una bebida a base de soya 33 g, y 5 g de fibra, además de 4 cápsulas de jugo de frutas y verduras,  $\geq 5$  porciones de frutas y verduras al día, mayor o igual a 25 g de fibra / día, menor o

igual 20 % de grasas. Se midieron los niveles de carotenoides y tocoferol séricos, se evaluó la ingesta diaria, antropometría y la calidad de vida. Se encontraron resultados significativos a los 6 meses de la intervención en los niveles totales de carotenoides séricos, y un aumento en las concentraciones de alfa y beta carotenos ( $p \leq 0.01$ ) en ambos grupos. Sin embargo se encontró un mayor aumento en la concentración de beta carotenos en el segundo grupo ( $p=0.05$ ), y resultados significativos en las concentraciones de luteína y retinol ( $p=0.05$ ) y un aumento de 5.2 g/día de fibra en el primer grupo con la dieta alta en fibra y baja en grasa ( $p<0.020$ ) (39).

Bye y cols. en 1992, realizaron un estudio en donde incluyeron a 143 pacientes con cáncer de endometrio, cérvico uterino o de ovario que asistían a RT pélvica. Se dividieron en dos grupos; al grupo control ( $n=67$ ) se les indicó seguir con la dieta utilizada en el hospital, la cual no se especifica, y en el grupo intervención ( $n=61$ ) se les indicó consumir 40 g de grasa y 5 g de lactosa al día, de acuerdo a las indicaciones del personal de nutrición. La dieta se inició antes de asistir a la primer RT y continuó durante 6 semanas después de haberla terminado (tiempo total = 12 semanas). Se encontraron resultados significativos en: episodios de diarrea 22.9 % en el grupo intervención vs. 47.7 % en el grupo control ( $p < 0.01$ ), y en la toma de medicamentos anti-diarreicos ( $p < 0.01$ ) (35).

Murphy y cols. en el año 2000, realizaron un estudio en donde incluyeron 60 pacientes con cáncer de próstata, o ginecológico, los cuales debían estar bajo RT pélvica y que al menos recibieran 4000 cGy en 20 fracciones durante 4 semanas. Se aleatorizaron en grupo de intervención ( $n=30$ ) los cuales tomaron 5 g de psyllium (Metamucil) diluidos en 250 ml de agua una vez al día, y al grupo control ( $n=30$ ) no se les indicó tomar Metamucil, el estudio tuvo una duración de 40 días; a ambos grupos se les pidió que llenaran un diario para describir diariamente las características de las heces, además se les entregó un manual de nutrición con recomendaciones para lograr la disminución de la ingesta de grasas, alcohol, y el consumo de fibra. Los hallazgos encontrados fueron: una disminución de los episodios de diarreas en un 60 % en el g. intervención y un 83 % en el g. control ( $p=0.049$ ); sin embargo, no se encontraron resultados significativos en los días con diarrea, ni en la toma de medicamentos anti diarreicos (37).

Wedlake y cols. en el año 2012, realizaron un ensayo clínico en donde incluyeron 117 pacientes con cáncer urológico, gastrointestinal o ginecológico que recibieran RT. Se dividieron

en 3 grupos, el grupo 1 (n= 40) fue considerado como una ingesta baja en grasa, (20 % del total ingesta), grupo 2 (n= 38) consumo moderado en grasas (20 % triglicéridos de cadena larga y 20 % triglicéridos de cadena corta), y el grupo 3 o grupo control (n= 39) se le indicó un consumo del 40% de grasa del total de la ingesta. De medidas antropométricas se tomaron peso, talla, índice de masa corporal, y fuerza de mano. De acuerdo al Cuestionario para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ-B), el cual evalúa la TGI y la calidad de vida, teniendo como máxima calificación 70 puntos y la más baja puntuación de 10; se encontraron resultados significativos en la semana 2 en los tres grupos, se observó una disminución en la TGI en el grupo 1 o dieta baja en grasa de  $-4.9 \pm 1.4$  [IC 95 % - 7.7, - 2.0], en el grupo 2 o moderado consumo de grasa de  $-8.6 \pm 1.8$  [IC 95 % -12.3.7, - 4.9] y en el grupo 3 o consumo normal de grasa de  $-5.8 \pm 1.3$  [IC 95 % -8.4, -3.2], lo cual indica que el grupo 1 tuvo mayor mejoría en la semana 2. (38).

Isering y cols. en el 2007 realizaron un ensayo clínico aleatorizado para determinar el impacto nutricional de una intervención de acuerdo con la ADA MNT (American Dietetic Association, medical nutrition therapy), comparado con la práctica estándar que los pacientes reciben por el personal de RT del Instituto de Cancer de Queensland, Australia. Se incluyeron a 51 pacientes, hombres y mujeres con cáncer, que recibieran al menos 20 fracciones de radioterapia en el área gastrointestinal, cuello o cabeza durante un periodo de 12 meses.

Se dividieron en dos grupos, el grupo de intervención (n= 29) y el grupo control (n= 31). Al grupo de intervención se le dio un seguimiento de acuerdo a la ADA MNT (no se especifica en que consiste), las consultas fueron individualizadas, se iniciaron después de 4 días de la primer RT, durante las primeras 6 semanas las consultas fueron semanales y recibieron asesorías por teléfono. Se les indicó tomar 480 ml de suplemento, el cual contenía 1 kcal / ml, y 50 g / L de proteína durante el seguimiento. Los sujetos del grupo control recibieron en total 2 asesorías de nutrición, un cuaderno de recomendaciones nutricionales generales y otro para pacientes oncológicos.

Los datos de ambos grupos se recolectaron con un recordatorio de 24 horas y una frecuencia de consumo de alimentos. El gasto energético total se calculó con la fórmula de Harris - Benedict con un factor de actividad de 1.2 a 1.5 y un factor de estrés de 1.2. En los pacientes con obesidad y sobrepeso se hicieron los cálculos con el peso ajustado de acuerdo al peso ideal y para los que presentaban bajo peso se tomó el rango menor del IMC ( $19.5 \text{ kg/m}^2$ ). El requerimiento de proteínas fue estimado usando 1.2 a 1.5 g / kg / día. Los pacientes del grupo de intervención tuvieron una pérdida de peso promedio durante las 12 semanas de tratamiento

de -0.4 kg comparado con el grupo control quienes tuvieron una pérdida de peso promedio de -4,7 kg ( $p < 0.001$ ). Los del grupo de intervención tuvieron un menor deterioro nutricional de acuerdo a la medición con la valoración global subjetiva (VGS) ( $p = 0.02$ ) y una mayor calidad de vida ( $p = 0.009$ ) comparado con el grupo control. El consumo promedio de calorías del grupo de intervención fue de 28 a 31 kcal / kg / día vs. el grupo control 25 a 29 kcal / kg / día ( $p = 0.02$ ). El consumo promedio de proteína fue de 1.1 a 1.3 g / kg / día en el grupo de intervención vs. grupo control 1.0 a 1.1 g / kg / día ( $p < 0.001$ ). No se encontraron resultados significativos en el cambio de ingesta de fibra entre los dos grupos ( $p = 0.083$ ) (47).

Kozelsky y cols. en el 2003 estudiaron la eficacia de la glutamina oral para la prevención de diarrea aguda en 129 pacientes con RT pélvica. Recibieron 4 g de glutamina o placebo oral dos veces al día. No hubo diferencias significativas en la toxicidad por el tratamiento, la calidad de vida ni el número de síntomas gastrointestinales. La incidencia de diarrea grado 3 fue de 20% para el grupo con glutamina y de 19% para el grupo con placebo ( $p = 0.99$ ). El número de evacuaciones por día fue de 5.1 para el grupo con glutamina y de 5.2 para el grupo con placebo ( $p = 0.99$ ). No se encontró un efecto benéfico de la glutamina durante la RT. Reportan que por el estrés severo de la RT, se requieren aportes mayores de glutamina (20 a 40 g / día). (49).

Tabla 2. Cuadros de evidencia

TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER BAJO RADIOTERAPIA Y/O QUIMIOTERAPIA						
Autor	Año	Objetivo principal	Población	n	Metodología	Resultados
<b>Cheryl y cols.(45)</b>	2001	Conocer si aumentar el consumo de frutas y verduras se reflejaba en la cantidad de carotenoides y homocisteína	Cáncer cérvico uterino	53	ECA GI: consumo de 8 a 10 porciones verdura y fruta	Aumento en la [total de carotenoides] 91% (2.04 ± 0.13 a 3.90 ± 0.56)  [ ] total de homocisteína disminuyó 11% (9.01 ± 0.40 a 8.10 ± 0.44 μmol/L) (p< 0.003)
<b>Nagle y cols.(46)</b>	2003	Evaluar los efectos de los micronutrientes y grupos de alimentos sobre la mortalidad.	Cáncer de ovario	609	Cohorte Tiempo promedio de seguimiento: 7.3 años	Factor protector: elevada ingesta de verduras (0.57 - 0.98) y vitamina E (0.58 - 1.01 μmol/L). El 45% de la población reportó una supervivencia de 5 años después del diagnóstico.
<b>Ravasco y cols.</b>	2003	Evaluar el roll de los estadios de la enfermedad con deterioro nutricional	Ca cabeza y cuello, esófago, estómago, colon o recto.	205 (133 hombres y 72 mujeres)	Prospectivo Bajo tratamiento de RT y/o QT, cuidados paliativos	Desnutrición moderada y severa en estadios III y IV del 79% (p= 0.003)  Disminución de la ingesta calórica y proteica en estadios III y IV (p=0.002), en los estadios avanzados mayor asociación con la depleción nutricional (p= 0.001) y además un asociación significativa con la localización del tumor (p= 0.001), ingesta nutricional (p=0.003)

<p><b>Paxton y cols.(39)</b></p>	<p>2011</p>	<p>Conocer la factibilidad e impacto de una dieta en los sobrevivientes</p>	<p>Ca de ovario</p>	<p>51</p>	<p>ECA Estadios II-IV <b>GI:</b> n=27 -Dieta del Instituto Nacional de Cáncer de Texas -Suplementación con una bebida a base de soya (33 g + 5 g de fibra ) -4 cápsulas de zumo de frutas y verduras (≥ 5 porciones de frutas y verduras al día, ≥ 25g fibra/día, ≤ 20% de grasas. <b>GC:</b> n = 25 Dieta alta en fibra y baja en grasa (5 porciones de verduras/día, 16 oz de jugo de verduras/día, 3 porciones de fruta/día, 30 g de fibra/día y &lt; del 20% de grasa</p>	<p>Aumento en las [ ] totales de carotenoides séricos y de alfa y beta carotenos (p= ≤ 0.01) en ambos grupos.</p> <p>Aumento mayor en la [ ] de beta carotenos en el GI (p=0.05) Resultados significativos en las [ ] de luteína y retinol (p= 0.05)</p>
<p><b>BByeBye y cols.(35)</b></p>	<p>1992</p>	<p>Conocer si la dieta de intervención disminuía los episodios de diarrea</p>	<p>Ca endometrio, uterino y ovario</p>	<p>143</p>	<p>ECA Bajo RTIvica GI: n=61 Consumo de 40 g de grasa y 5 g de lactosa/día GC: n= 67 Indicaciones de dieta del hospital (sin especificar) La dieta se inició antes de empezar la RT 12 semanas</p>	<p>Episodios de diarrea 22.9% GI vs 47.7% GC (p &lt; 0.01) Toma de medicamentos anti diarreicos (p &lt; 0.01)</p>

<p><b>Murphy y cols.</b></p>	<p>2000</p>	<p>Conocer si la toma de la fibra metamucil, disminuye los episodios de diarreas.</p>	<p>Ca próstata o ginecológico</p>	<p>60</p>	<p>ECA Bajo RT pélvica 4 semanas GI: n=30 Toma de metamucil 5 g diluidos en 250 ml de agua 1/ día (40 días) GC: n=30 Sin toma de metamucil Frecuencia y características de las heces Manual de nutrición (recomendaciones alimentos bajos en grasas, alimentos con fibra.</p>	<p>Disminución de episodios de diarreas en 60% GI vs. 83% GC (p=0.049)</p> <p>No resultados significativos en días con diarreas ni medicamentos anti-diarreicos</p>
<p><b>Wedlake y cols.</b></p>	<p>2012</p>		<p>Ca urológico, GI, ginecológico</p>	<p>117</p>	<p>ECA Bajo RT Grupo 1: n= 40 Ingesta del 20% de grasas, Grupo 2: n= 38 moderado en grasas (20% triglicéridos de cadena larga- 20% triglicéridos de cadena corta Grupo 3 control, n=39 40% de grasas del total de la ingesta</p>	<p>Resultados significativos en las semanas 2 y 4 en el G1 para mejoría en enfermedad inflamatoria intestinal vs. G2 y G3.</p> <p>No se observó mejoría entre los 3 grupos</p>

Istaering y cols	2007	Determinar el impacto nutricional de una intervención de acuerdo con la ADA MNT	Ca GI, cuello y cabeza	51	<p>ECA  RT área  gastrointestinal  cuello y cabeza  12 meses  GI : n=29  Dieta de acuerdo a ADA MNT  consultas individualizadas  Tomar 480 ml de suplemento (1 kcal/ml y 50 g/L de proteína)  GC: n= 31  No especificaciones de dieta institucional</p>	<p>GI: menor deterioro nutricional de a cuerdo VGS (p=0.02)  Mayor calidad de vida (p=0.009)  Mayor ingesta total de calorías 28 a 31 kcal/kg/día vs. 25 a 29 kcal/kg/día (p=0.029) proteína 1.1 a 1.3 g/kg/día vs. 1.0 a 1.1 g/kg/día (p &lt; 0.001)</p>
------------------	------	---	------------------------	----	---	---

GC = grupo control    GI= grupo intervención

**Tabla 3. TIPO DE NUTRIMIENTO EVALUADO POR LOS SIGUIENTES AUTORES**

AUTOR	AÑO	POBLACIÓN	LACTOSA	FIBRA	GRASAS	FRUTAS Y VERDURAS	PROTEINA	CARBOHIDRATOS
<b>Bye y cols.</b>	1992	Ca endometrio, uterino y ovario	✓	×	✓	×	×	×
<b>Murphy y cols.</b>	2000	Ca próstata o ginecológico	×	✓	✓	×	×	×
<b>Cheryl y cols.</b>	2001	Cáncer cérvico uterino	×	×	×	✓	×	×
<b>Nagle y cols.</b>	2003	Cáncer de ovario	×	×	×	✓	×	×
<b>Ravasco y cols.</b>	2003	Ca cabeza y cuello, esófago, estómago, colon o recto.	×	×	×	×	✓	×
<b>Isering y cols</b>	2007	Ca GI, cuello y cabeza	×	×	×	×	✓	×
<b>Paxton y cols.</b>	2011	Ca de ovario	×	✓	✓	✓	×	×
<b>Schmidt M.</b>	2011	Ca avanzado	✓	×	✓	×	✓	✓
<b>Wedlake y cols.</b>	2012/2017	Ca urológico, GI, ginecológico	✓	✓	✓	×	×	✓

## 2.1 Composición corporal y su relación con el pronóstico del paciente oncológico

Existen diferentes factores de la composición corporal que se han visto relacionadas con el pronóstico en pacientes con cáncer.

### **Masa muscular esquelética**

La masa magra es el componente principal y metabólicamente activo del músculo esquelético (50). Estudios previos han mostrado que una disminución del área de músculo esquelético se asocia con una menor supervivencia en población con cáncer gastrointestinal y tracto respiratorio (51).

Además, los sujetos con cáncer presentan una disminución de la atenuación muscular, cual se define como la proporción de músculo entre el agua y aire con un rango de 0 y -1000 HU. Esta nos indica la calidad músculo esquelético y la disminución de la atenuación muscular corresponde al contenido de lípidos musculares y reducción de la función muscular, reflejando así, la infiltración patológica del tejido adiposo en el músculo. (38). La pérdida simultánea de músculo esquelético y la ganancia de tejido graso son frecuentes, condicionando la aparición de la obesidad sarcopénica (52).

La disminución de la atenuación muscular esta también asociada con un peor pronóstico en cáncer de ovario y melanoma. En pacientes con carcinoma hepatocelular, la disminución de ambos, músculo esquelético y la atenuación del músculo son variables predictivas para mortalidad (53,54).

Existen diversos factores, además de los propios de la enfermedad que condicionan la pérdida de masa muscular como es el tipo de tratamiento que recibe el paciente. Kazutaka K., y cols, observaron que en aquellos con cáncer de pulmón existe una pérdida mayor de la masa muscular esquelética durante la primera línea de QT, comparado con aquellos que reciben una terapia molecular ( $p= 0.003$ ) (55).

Martin L, y cols. realizaron un estudio de cohorte. Siguió durante 3 años a 1473 sujetos con cáncer gastrointestinal o del tracto respiratorio. Se les realizó una tomografía computarizada

(CT) antes de iniciar la QT para conocer el índice de masa muscular esquelética. Reportaron una supervivencia de 8.4 meses [IC 95% 6.5 - 10.3,  $p < 0.001$ ] en los sujetos que presentaron pérdida de peso, sarcopenia y una disminución del índice de masa muscular esquelética, independientemente del IMC; mientras que los sujetos sin pérdida de peso, presencia de sarcopenia o disminución del índice de masa muscular esquelética sobrevivieron 28.4 meses [IC 95% 24.2 - 32.6,  $p < 0.001$ ] (51).

Se ha definido la sarcopenia como la disminución del índice de masa muscular esquelética de 2 desviaciones estándar, siendo el parámetro normal en mujeres de  $5.45 \text{ kg/m}^2$ , además de una disminución de la funcionalidad muscular; y se ha relacionado a un mal pronóstico(55).

### **Fuerza de presión**

La fuerza de mano es una medida sencilla, se ha utilizado para estimar la fuerza muscular total y se ha descrito como un marcador del estado nutricional, además, se relaciona con mortalidad y morbilidad (56).

El instrumento para la medición de la fuerza de presión es el dinamómetro, y los puntos de corte para realizar un diagnóstico de sarcopenia en mujeres es un resultado  $< 20 \text{ kg}$ , mientras que en los hombres es  $< 30 \text{ kg}$  (57).

### **Ángulo de fase**

El ángulo de fase (AF) es un indicador nutricional el cual evalúa la distribución de líquido intracelular y extracelular, por lo cual, se ha descrito como un indicador de la calidad de la membrana celular. Un AF bajo hace referencia a una pobre integridad celular, mientras que una AF mayor indica una mejor calidad de la membrana celular. Se ha considerado como un indicador pronóstico en pacientes con diferentes patologías crónicas como cáncer, cirrosis hepática, EPOC y HIV (58,59).

En un estudio de cohorte realizado por Iturriet P. y cols. en sujetos con cáncer ginecológico, gastrointestinal, cabeza y cuello con el objetivo de conocer si el ángulo de fase, ajustado por sexo y edad es factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer. Se incluyeron a 195 sujetos mayores de 18 años de edad, sin edema. Se les realizó una bioimpedancia (BIA) antes de iniciar la quimioterapia, además el ángulo de fase fue calculado, de acuerdo a los

valores de referencia para población Brasileña ( $p50 = -1.65$  DE). Se siguieron a los sujetos durante 3 años, y obtuvieron que los sujetos con un  $AF < -1.65$  DE reportan un menor sobrevida comparado con aquellos con un  $AF > -1.65$  DE, RR [IC 2.35, 1.42 – 3.90,  $p= 0.001$ ] (58).

En un estudio retrospectivo realizado por Gupta y cols., se siguieron a 52 sujetos con cáncer colorectal avanzado del 2000 al 2003. Encontrando que los sujetos con un  $AF \leq 5.57^\circ$  tienen una supervivencia de 8.6 meses [IC 95% 4.8 – 12.4,  $p=0.0001$  ] mientras que aquellos sujetos con un  $AF \geq 5.57^\circ$  reportaron una supervivencia de 40 meses [IC 95% 21.9 - 58.8,  $p=0.0001$ ]. Por lo cual concluyen que el AF es un importante predictor de sobrevida en sujetos con cáncer colorectal avanzado (60).

Autores han reportado que el ángulo de fase es un potente y mejor predictor de sobrevida que la concentración de albúmina, prealbúmina y transferrina en población con cáncer de páncreas (59).

En un estudio realizado por Isabelle y cols. Evaluaron el efecto de una dieta + recomendaciones nutricionales (30 kcal/kg de peso y 1.2 g/kg de peso de proteína) comparado con las asesorías nutricionales, en sujetos mayores de 70 años de edad con diagnóstico cáncer de colon, estómago, páncreas, pulmón, próstata, ovario, mama y linfoma; con el objetivo de conocer el efecto de la intervención nutricional sobre la supervivencia a 1 año de seguimiento. Sin embargo, no encontraron resultados significativos RR=1.1 IC 95% [0.8 1.5]  $p =0.74$  vs. RR= 1.1, IC 95% [0.9 – 1.5]  $p= 0.37$ . Los autores hacen mención en las limitaciones que los resultados se pudieron ver afectados por no haber controlado por los tipos de cáncer y los si presentaban metástasis o no al momento de la inclusión (42).

**Tabla 4. EVIDENCIA DE INTERVENCIONES NUTRICIONALES Y COMPOSICIÓN CORPORAL COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

Autor	Año	Objetivo principal	Población	n	Metodología	Resultados
<b>Kazutaka K., y cols.</b>	2017	Evaluar la pérdida del área muscular esquelética antes y después tx QT con tomografía axial computarizada vs. tomografía por emisión de positrones	Cáncer de células no pequeñas de pulmón Estadio clínico avanzado	65	Retrospectivo Medición de masa muscular a nivel de la 3ra lumbar Grupo 1: n= 44 QT citotóxica Grupo 2: n= 21 QT con blancos moleculares	-La disminución del área muscular de L3 en grupo 1 fue mayor vs. grupo 2 (p =0.03)
<b>Martin y cols.</b>	2013	Evaluar el índice de masa muscular esquelética (IMME) con tomografía	Cáncer en tracto respiratorio y gastrointestinal	147 3	Cohorte prospectiva Tiempo promedio de seguimiento: 3 años	- Supervivencia de 8.4 meses [IC 95% 6.5 - 10.3, p <0.001] en sujetos con pérdida de peso, sarcopenia y una disminución del IMME, independientemente del IMC vs. sin pérdida de peso, sarcopenia o disminución del IMME 28.4 meses [IC 95% 24.2 - 32.6, p <0.001]

<b>Iturriet y cols.</b>	2011	Evaluar el ángulo de fase (AF) como factor pronóstico de supervivencia después del tratamiento de antineoplásico	Cáncer ginecológico, gastrointestinal, cabeza y cuello	195	Prospectivo Composición corporal con: Bioimpedancia eléctrica (BIA)	- El ángulo de fase es un indicador pronóstico para supervivencia en pacientes con cáncer. - AF < -1.65 DE presentan menor supervivencia comparado con aquellos con un AF > - 1.65 DE, RR [IC 2.35, 1.42 – 3.90, p= 0.001]
<b>Gupta y cols.</b>	2004	Evaluar el ángulo de fase (AF) como indicador pronóstico	Ca colorectal avanzado	52	Estudio retrospectivo Tiempo de seguimiento: 3 años Composición corporal con: Bioimpedancia eléctrica (BIA)	- Sujetos con un AF ≤ 5.57° = supervivencia de 8.6 meses [IC 95% 4.8 – 12.4, p=0.0001 ] vs. sujetos con un AF ≥ 5.57° = 40 meses [IC 95% 21.9 – 58.8, p=0.0001].
<b>Isabelle y cols.</b>	2014	Evaluar el efecto de una dieta vs. asesorías nutricionales sobre la supervivencia a 1 año de seguimiento	Cáncer: Colon, estómago, próstata, pulmón, ovario, mama y linfoma	336	ECA Adultos > 70 años de edad Grupo intervención: n=167; 30 kcal/kg peso, 1.2 g proteína /kg peso Grupo control: n= 169; asesorías nutricionales rutinarias	-Sin resultados significativos: RR=1.1 IC 95% [0.8 1.5] p =0.74 vs. RR= 1.1, IC 95% [0.9 – 1.5] p= 0.37 Hospitalizaciones: Grupo intervención 34.4% vs. grupo control 29.1% p= 0.31

### 3. Planteamiento del problema de investigación

De acuerdo a los datos del GLOBOCAN 2020, el CaCu ocupa el cuarto lugar en incidencia por cáncer en el sexo femenino a nivel mundial, en México ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad.

El tratamiento médico estándar para el CaCu en etapas clínicas IB2 a IVA es la QTRT concomitante, la sobrevida de las pacientes oscila entre el 60 al 80 a los 5 años después del diagnóstico.

Aunado a esto, las mujeres con CaCu tienen un riesgo de ser hospitalizadas de OR 4.33 [IC 95% 1.75-10.76,  $p= 0.0017$ ], en comparación con otros cánceres ginecológicos. Este riesgo se incrementa en aquellas con un ingreso socioeconómico bajo. Además, es importante mencionar que el costo promedio por readmisiones hospitalarias en USA es de \$25, 416 dólares y este aumenta a \$35,232 dólares al asociarse con las complicaciones gastrointestinales.

Se han identificado alrededor de 22 eventos adversos GI provocados por la QTRT. Los que se presentan en mayor frecuencia son: náusea y vómito entre el 80-90%, diarrea 50 - 80%, mientras que estreñimiento y proctitis en un 13%.

Por otra parte, la composición corporal y la calidad de vida se ven gravemente afectadas por la TGI. Existe pérdida de peso, masa muscular esquelética y masa grasa, la cual es provocada por diversos factores, principalmente la anorexia, el desequilibrio hidroelectrolítico, y la malabsorción de nutrientes a nivel intestinal; sin embargo, estos eventos podrían presentarse con menor frecuencia o controlarse al prescribirse un tratamiento nutricional y recomendaciones individualizadas.

Evidencia previa en poblaciones con cáncer ginecológico muestra efectos benéficos en la disminución de la frecuencia de episodios de diarrea e inflamación intestinal al modificar las características de la dieta como: disminución del contenido de grasa, lactosa, fibra insoluble y al aumentar fibra soluble.

Sin embargo, únicamente existen recomendaciones nutricionales basadas en opiniones de expertos, y no un tratamiento nutricional establecido para pacientes con CaCu y tratamiento de quimioterapia y radioterapia en la región abdomino-pélvica, siendo un tema con evidencia escasa y resultados poco contundentes.

#### 4. Justificación

Actualmente, no existe un tratamiento nutricional establecido en pacientes con CaCu que pueda ayudar a disminuir los eventos adversos del tratamiento de quimioterapia y radioterapia en la región abdomino-pélvica.

Por lo tanto, es de suma importancia evaluar el efecto de un tratamiento nutricional sobre la toxicidad gastrointestinal con el objetivo de disminuir o controlar los síntomas, y con ello poder brindar a estas pacientes una mejor atención, mejorar su calidad de vida y un mejor pronóstico.

#### 5. Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la dieta modificada en fibra, lactosa y grasa sobre la toxicidad gastrointestinal en pacientes con CaCu (IB2 a IVA) comparado con la prescripción habitual nutricional del INCan, durante 6 meses de tratamiento?

#### 6. Objetivos de investigación

##### 6.1 Objetivo general:

Evaluar el efecto de una dieta modificada en fibra, lactosa y grasa sobre la toxicidad gastrointestinal en pacientes con CaCu localmente avanzado en comparación con la prescripción habitual nutricional del INCan, durante 6 meses de tratamiento

##### 6.2 Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de los eventos adversos gastrointestinales en las pacientes que reciben una dieta modificada en fibra, lactosa y grasa en comparación con la prescripción nutricional habitual.
- Evaluar el efecto del tratamiento nutricional sobre la composición corporal (ángulo de fase, índice de masa muscular esquelética y fuerza de mano) en los sujetos con CaCu localmente avanzado que reciben el tratamiento nutricional, comparado con el grupo control del INCan.
- Evaluar el efecto del tratamiento nutricional sobre la calidad de vida en los sujetos con CaCu localmente avanzado que reciben el tratamiento nutricional, comparado con el grupo control del INCan.

## 7. Hipótesis

Los pacientes con CaCu localmente avanzado (IB2 a IVA) que reciban la dieta modificada en fibra, lactosa y grasa tendrán 20% menos toxicidad gastrointestinal (diarrea), en comparación con las pacientes del grupo que reciban las prescripción habitual nutricional del INCan.

## 8. Metodología

### 8.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, abierto

### 8.2 Población blanco

Mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de CaCu estadio clínico IB2 a IVA del INCan.

### 8.3 Tamaño de muestra

Utilizando la fórmula para estimar dos proporciones, en este caso de toxicidad gastrointestinal, y tomando los datos del estudio de Bye y cols.(27) en donde se reportó un 48% en la disminución de toxicidad gastrointestinal en el grupo intervención, y un 23% en el grupo control con un nivel de confianza del 95%, y una precisión del 80%, se obtuvo un tamaño de muestra de 61 pacientes por grupo:

**Fórmula de dos proporciones para estimar tamaño de muestra:**

$$n = \frac{\left[ Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n = tamaño de la muestra

$Z_{\alpha}$  = valor z correspondiente al error alfa

$Z_{\beta}$  = valor z correspondiente al error beta

$P_1$  = valor de la proporción esperada en el grupo de referencia "control"

$P_2$  = Valor de la proporción esperada en el grupo de estudio "experimental"

P = promedio de  $P_1$  y  $P_2$

$P_2 - P_1$  = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar

$Q_1$  = complemento de  $P_1$  (1-  $P_1$ )

$Q_2$  = complemento de  $P_2$  (1-  $P_2$ )

Sustituyendo en la ecuación:

$$n = \frac{[ 1.96 \sqrt{2 [ 0.71 * 1.29 ]} + 0.842 \sqrt{[(0.23 * 0.77) + (0.48 * 0.52)]} ]}{(0.23 - 0.48)}$$

$n = 3.19 / 0.625 = n = 51.18 + 30\% \text{ de pérdidas} = 66 \text{ pacientes por grupo.}$

## 8.4 Criterios de selección:

### 8.4.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorgaron su consentimiento escrito para participar en el estudio.
2. Mujeres mayores de 18 años de edad, considerando los siguientes criterios:
  - a) En mujeres en edad fértil se documentaron:
    1. Prueba de embarazo negativa en suero al inicio del estudio (14 días previos del comienzo de la QT-RT)
    1. Aceptaron la utilización de algún método de anticoncepción aprobado por su médico tratante durante el estudio y 12 semanas después de haber terminado el tratamiento.
    2. En mujeres posmenopáusicas (menopausia quirúrgica o natural) cumplieron con al menos uno de los siguientes parámetros para su inclusión:
      - i. Ooforectomía bilateral previa
      - ii. Edad < 60 años y amenorrea durante al menos 12 meses y niveles de la hormona folículo estimulante y estradiol dentro de parámetros de intervalo posmenopáusico.
3. Diagnosticadas con CaCu con EC IB2 - IVA, sin ganglios retroperitoneales (para-aórticos)
4. Con confirmación histológica de cáncer epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma o carcinoma de células vidriosas
5. Sin tratamiento previo, médicamente aptas para recibir gemcitabina o cisplatino.
6. Enfermedad medible por TAC y/o RM de acuerdo a los criterios RECIST v1.1
7. Estado funcional de 0-2 de acuerdo a los criterios de la OMS.
8. Creatinina menor o igual a 1.2 mg/dl
9. Tasa de filtrado glomerular (TFG) > a 29 ml/min
10. Con un funcionamiento normal hematológico y hepático definido por los siguientes parámetros:
  - a. Hemoglobina igual o mayor de 10g/L. (Se permite la transfusión previa al tratamiento para alcanzar este nivel de hemoglobina).

- b. Leucocitos mayores o igual a 4000/mm<sup>3</sup>.
  - c. Plaquetas igual o mayores a 100,000mm<sup>3</sup>.
  - d. Bilirrubina total ≤1.5 veces el límite superior de lo normal (LSN)
  - e. Transaminasas menores de 1.5 veces el LSN
11. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión arterial, y daño renal controladas.

#### 8.4.2 Criterios de exclusión

1. Que participaran en otro estudio de intervención nutricional
2. Que estuvieran recibiendo algún tipo de orientación de nutrición
3. Pacientes con malignidad previa o concomitante, excepto carcinoma de piel, no melanoma.
4. Pacientes con diabetes mellitus y/o hipertensión arterial con retinopatía o albuminuria > 300 mg/día
5. Pacientes con infección de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
6. Pacientes con enfermedades reumatológicas con afección renal.
7. Pacientes con fístulas vesicovaginales o vesicorectal al diagnóstico.
8. Pacientes portadoras de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas que contraindiquen la QT, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca, diabetes descompensada, hipertensión de difícil control así como enfermedades psiquiátricas.
9. Tratamiento concomitante con otra droga experimental.
10. Condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un apego pobre al estudio.
11. Cuando la paciente llevara algún tratamiento de nutrición específico o tomara algún suplemento alimenticio.

#### 8.4.3 Criterios para el retiro de pacientes

- a) Cuando la paciente pidiera retirar su consentimiento informado.
- b) Embarazo.
- c) Cuando el equipo de investigación considerara necesaria la salida del protocolo por inasistencia a dos consultas de nutrición.
- d) Cuando la paciente tuviera un consumo de energía total menor al <50% de sus requerimientos o pérdida de peso severa >10% en 1 mes o >5% en 1 semana se implementó la suplementación nutricional.

Se indicaron fórmulas poliméricas modificadas en hidratos de carbono, aminoácidos, etc. de acuerdo a sus comorbilidades y a la disponibilidad de la farmacia del INCan. Dichas fórmulas no tuvieron costo para la paciente.

## 9. Procedimientos del estudio

### 9.1 Descripción de la intervención

#### 1. Dieta para el grupo de intervención:

El objetivo del tratamiento nutricional fue proveer al paciente energía y nutrientes para mantener o mejorar el estado de nutrición y función inmunitaria, además de reducir los síntomas gastrointestinales. Las recomendaciones revisadas en la literatura para el tratamiento nutricional en pacientes con cáncer bajo RT y QT son: McGough y cols. recomiendan una dieta con bajo contenido en grasa (20 – 40 g/día), restricción de lactosa, bajo aporte de fibra insoluble o baja en residuos, y la inclusión de vitamina A, E, C y magnesio. Tarlovsky y cols. recomiendan seguir la siguiente distribución: en los pacientes con metabolismo normal indica una ingesta de 25 a 30 kcal/kg/día, 1 a 1.5 g/kg/día de proteínas y 30 a 35 ml/kg/día de agua. Si el paciente presenta un hipercatabolismo de 30 a 35 kcal/kg/día, y de 1.5 - 2.5/kg/día de proteínas. En el paciente con obesidad de 21 a 26 kcal/kg/día.

Las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomiendan consumir de 0.8 a 1 g/kg/día de proteínas y 20 a 25 kcal/kg/día de energía, para garantizar un balance metabólico óptimo; recomiendan un consumo de potasio en pacientes en pre-diálisis de 50 a 70 mmol (1950 a 2730 mg/kg/día) cuando los niveles séricos son mayores o iguales a 6 mmol/l, sodio, no más de 2000 a 2300mg o de 5 a 6 g de sal, fósforo, ingesta diaria de entre 800 a 1000 mg, calcio no más de 2000 mg al día.

De acuerdo a lo descrito anteriormente, la distribución de macronutrientes, micronutrientes y características para este estudio se describe a continuación:

- a) 55 a 60% de hidratos de carbono de los cuales: el 40% serán refinados y el 20% complejos.
- b) 20% o bien de 0.8 a 1.3 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico en pacientes con tasa de filtrado glomerular TFG mayor a 25, sin embargo, los gramos de proteína se calcularán de manera individual para cada paciente, dependiendo del estado de nutrición que resulte de la valoración al inicio del estudio y comorbilidades.
- c) 20% de lípidos de los cuales: 6% serán saturados, 7% poliinsaturados y, 7% monoinsaturados. El rango recomendado de gramos al día será no mayor a 50 g.
- d) 5 g de lactosa al día.
- e) 20 g de fibra soluble al día.

- f) 5 g de fibra insoluble.
- g) El plan de alimentación se divide entre cinco y siete tiempos de comida, dependiendo de la tolerancia.
- h) Dependiendo de las comorbilidades que presente la paciente, se limitó a:
  - Sodio: 2000 a 2300 mg si los niveles estuvieran dentro de 80 a 100mmol/L al día, o bien de 5 a 6 g de sal.
  - Potasio: 1950 a 2730 mg al día
  - Fósforo: 800 a 1000 mg al día
  - Calcio: No más de 2000 mg/día

## 9.2. Descripción general del estudio

De manera general, las pacientes con CaCu, una vez teniendo el reporte histopatológico confirmado, se invitó a participar a las pacientes en estadios clínicos IB2 a IVA y que cumplieran con los criterios de inclusión. Se les explicó y se les otorgó copia del consentimiento informado por escrito. Las pacientes que aceptaron participar mediante firma del consentimiento se les tomó una muestra de sangre periférica (venosa) de aproximadamente 10 ml, de la cual se realizaon estudios de biometría hemática, química sanguínea y perfil de lípidos para verificar los criterios de inclusión. Las pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión fueron asignadas mediante la lista de aleatorización simple a uno de los siguientes grupos:

### **Grupo 1 o grupo de intervención:**

- a) Tratamiento nutricional de intervención (ver anexo 1)
- b) Tratamiento de QT con cisplatino
- c) RT (45.5 a 50.5 Gys en total)
- d) BT (3 o 4 aplicaciones de 6 Gy c/u)

### **Grupo 2 o grupo control:**

1. Prescripción habitual nutricional (ver anexo 2)
2. Tratamiento de QT con cisplatino
3. RT (45.5 a 50.5 Gys en total)
4. BT (3 o 4 aplicaciones de 6 Gy c/u)

## 9.3. Invitación a participar

Se invitó a participar en el protocolo de investigación a las pacientes que acudían al INCan, y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se les informó y explicó en qué consistía el estudio, los

posibles riesgos y beneficios de la intervención nutricional, se hizo la aclaración del derecho de abandonar el estudio en el momento que lo consideraran pertinente.

Las pacientes que aceptaron firmar el consentimiento informado fueron asignadas a los grupos con la prescripción habitual nutricional del INCan o intervención nutricional.

#### 9.4 Asignación a los grupos de tratamiento

La secuencia de asignación aleatoria simple a los grupos se generó en el sitio <http://www.randomization.com> con la cual, los pacientes se asignaron a cualquiera de los siguientes grupos: grupo con la prescripción habitual nutricional del INCan y grupo con intervención nutricional.

#### 9.5 Intervención nutricional

1.CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA		
Nutrimento	Distribución	Especificaciones
<b>1. Energía</b>	30 – 40 kcal/kg/día	La cantidad exacta dependerá de la severidad de la enfermedad
<b>2. Hidratos de carbono</b>	55 – 60%	40% refinados 20% complejos
<b>3. Proteínas</b>	0.8 – 1 g / kg / día 1 – 1.3 g / kg / día	Proteínas de alto valor biológico En pacientes con IFG mayor a 25ml/min Sin datos de deterioro renal
<b>4. Lípidos</b>	20 %	6% saturados 7% poliinsaturados 7% monoinsaturados
<b>5. Lactosa</b>	5 g/día	
<b>6. Fibra soluble</b> <b>Fibra insoluble</b>	20 g /día 5 a 10 g / día	
<b>7. Sodio</b>	2000 a 2300 mg / día	En pacientes con daño renal
<b>8. Potasio</b>	1950 a 2730 mg / día	

<b>9. Fósforo</b>	800 a 1000 mg / día	
<b>10. Calcio</b>	No más de 2000 mg / día	
<b>RECOMENDACIONES NUTRICIONALES</b>		
Se entregó un manual con recomendaciones nutricionales necesarias de las pacientes. <u>Ver Anexo 1</u>		
<b>EJEMPLOS DE MENÚS</b>		
Se entregaron ejemplos de menús de acuerdo a las necesidades de la paciente.		
<b>TABLAS DE ALIMENTOS EQUIVALENTES</b>		
Se entregaron tablas de alimentos equivalentes especificando la porción de alimento que debían consumir, con la finalidad de que las pacientes pudieran intercambiar diferentes alimentos.		

Además se realizó un taller con las réplicas de alimentos, menús y tablas de alimentos equivalentes con la finalidad de corroborar la comprensión del material

### 9.6 Dieta control

La dieta control se basó en la prescripción habitual nutricional utilizada en el INCan por el departamento de radioterapia (Ver anexo 2).

Se entregó la lista en donde mencionan los alimentos permitidos y prohibidos.

Alimentos prohibidos: cereales integrales, frutas y verduras crudas, lácteos, café, bebidas carbonatadas, picantes principalmente.

Alimentos permitidos: frutas y verduras sin cáscara ni semillas, alimentos de origen animal magros, aceites y grasas, azúcares simples

Además se otorgaron recomendaciones nutricionales y se realizó un taller con réplicas de alimentos para explicar las recomendaciones nutricionales y corroborar la comprensión del material.

### 9.7 Seguimiento

#### I) Visita 1: dos semanas antes del inicio de QT/RT

1. Después de reclutar y consentir a las participantes, fueron evaluadas en el servicio de oncología médica por el servicio de nutrición.
2. El personal de nutrición realizó las siguientes actividades:

1. Cuestionario de datos generales y clínicos del paciente
2. Valoración nutricional mediante la toma de:
  - Bioimpedancia eléctrica
  - Evaluación de la ingesta dietética, con recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos
  - Dinamometría de mano
  - Valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)
  - Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y el QLQ-Cx24
  - A las pacientes del grupo control, se les entregó la hoja de la prescripción habitual nutricional del INCan.
  - A las pacientes del grupo de intervención, se les entregó el manual de nutrición el cual incluía las tablas de alimentos equivalentes, recomendaciones nutricionales y ejemplos de menús.

## **II) Visita 2: Primera sesión de QT/RT, al inicio del tratamiento.**

La valoración nutricional se realizó a través de:

1. Bioimpedancia eléctrica
2. Evaluación de la ingesta dietética, con recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.
3. Dinamometría de mano
4. Valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)
5. Se evaluará la toxicidad gastrointestinal de acuerdo a los criterios de la CTC versión 4.0.3
6. Se tomará de muestra de sangre: Biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos.

**Pacientes del grupo control:** se resolvieron dudas sobre las recomendaciones dietéticas.

**Pacientes del grupo de intervención:** durante la consulta se resolvieron dudas y se hicieron las modificaciones pertinentes en los menús o alimentos.

## **III) Visita 3: Tercera sesión de QT/RT, al recibir tercer ciclo de QT.**

La valoración nutricional se realizó a través de:

1. Bioimpedancia eléctrica

2. Evaluación de la ingesta dietética, con recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.
3. Dinamometría de mano
4. Valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)
5. Se evaluará la toxicidad gastrointestinal de acuerdo a los criterios de la CTC versión 4.0.3
6. Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y el QLQ-Cx24
7. Se tomará de muestra de sangre: Biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos.

**Pacientes del grupo control:** se resolvieron dudas sobre las recomendaciones dietéticas.

**Pacientes del grupo de intervención:** durante la consulta se resolvieron dudas y se hicieron las modificaciones pertinentes en los menús o alimentos.

#### **IV) Visita 4: Al término de BT.**

La valoración nutricional se realizó a través de:

1. Bioimpedancia eléctrica
2. Evaluación de la ingesta dietética, con recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.
3. Dinamometría de mano
4. Valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)
5. Se evaluará la toxicidad gastrointestinal de acuerdo a los criterios de la CTC versión 4.0.3
6. Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y el QLQ-Cx24
7. Se tomará de muestra de sangre: Biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos.

**Pacientes del grupo control:** se resolvieron dudas sobre las recomendaciones dietéticas.

**Pacientes del grupo de intervención:** durante la consulta se resolvieron dudas y se hicieron las modificaciones pertinentes en los menús o alimentos.

#### **V) Visita 5: Tres meses después de haber concluido la BT.**

La valoración nutricional se realizó a través de:

1. Bioimpedancia eléctrica
2. Evaluación de la ingesta dietética, con recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.

3. Dinamometría de mano
4. Valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)
5. Se evaluará la toxicidad gastrointestinal de acuerdo a los criterios de la CTC versión 4.0.3
6. Se aplicaron los cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y el QLQ-Cx24
7. Se tomará de muestra de sangre: Biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos.

**Pacientes del grupo control:** se resolvieron dudas sobre las recomendaciones dietéticas.

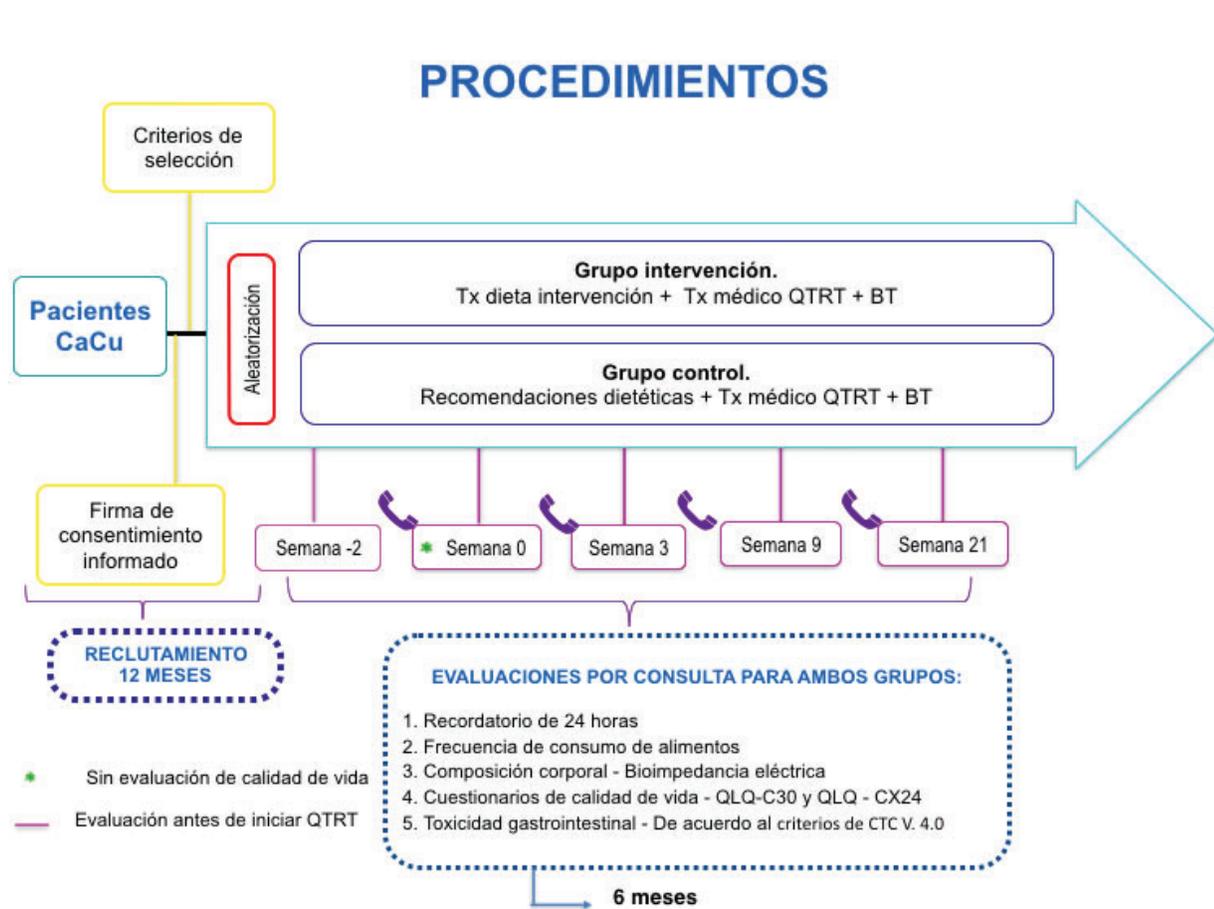
**Pacientes del grupo de intervención:** durante la consulta se resolvieron dudas y se hicieron las modificaciones pertinentes en los menús o alimentos.

Entre cada una de las evaluaciones se realizaron llamadas telefónicas a los pacientes o cuidadores primarios como estrategia para incrementar el apego.

### 9.8 Cronograma de visitas:

Procedimientos	Tamizaje	Visita 1 (basal)	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Semana (s) / mes (m)		s -2	s 0	s 3	s 9	s 21
Consentimiento informado	x					
Criterios de elegibilidad	x					
Aleatorización	x					
Historia de datos clínicos y generales del paciente		x				
Explicación de intervención nutricional o recomendaciones dietéticas		x	x			
Aplicación del recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos		x	x	x	x	x
Bioimpedancia eléctrica		x	x	x	x	x
Dinamometría		x	x	x	x	x
Evaluación de la toxicidad gastrointestinal		x	x	x	x	x
Cuestionarios de calidad de vida		x		x	x	x
Ajuste en el plan de alimentación			x	x	x	x
Seguimiento vía telefónica para evaluar hospitalizaciones y mortalidad						

Figura 2. Esquema de procedimientos del estudio



## 10. Cuadros de operacionalización de variables

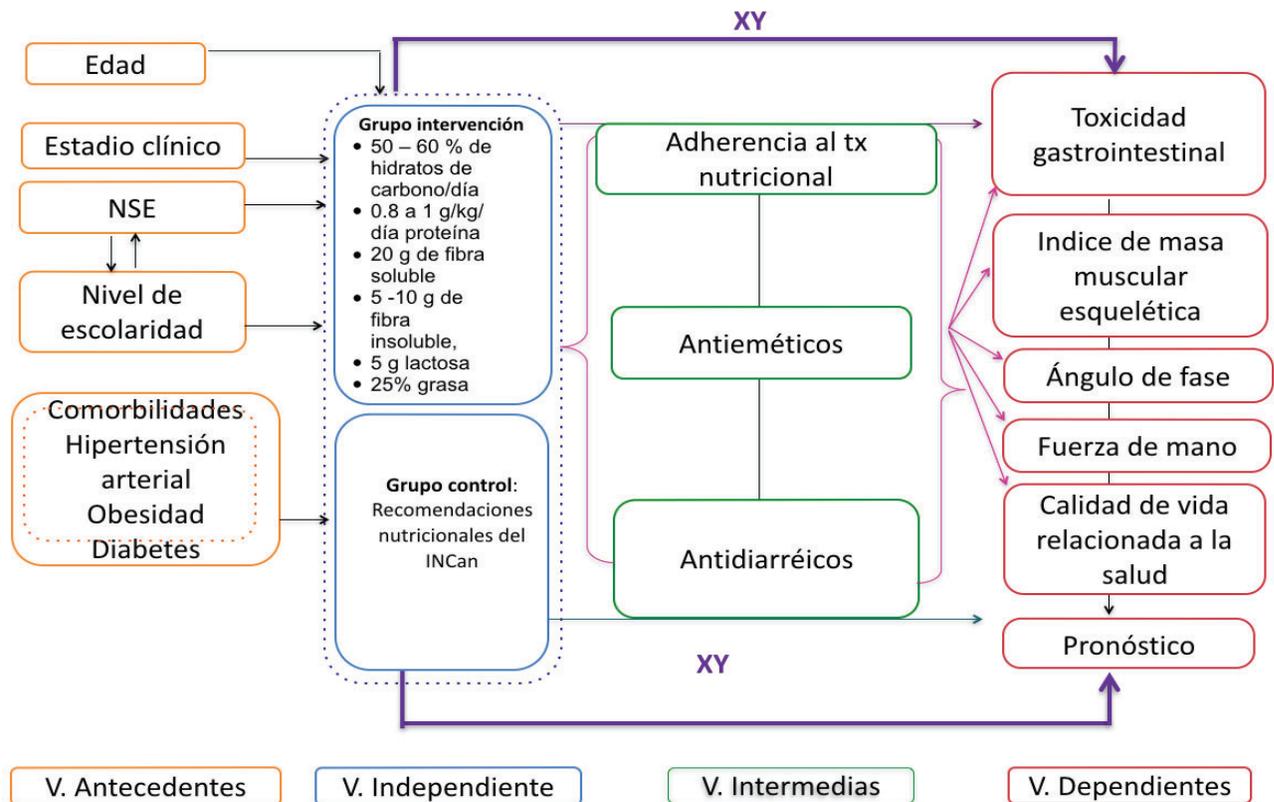
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Variables dependientes</b>				
Toxicidad gastrointestinal	Cualquier suceso desfavorable de tipo gastrointestinal en un paciente al que se le ha administrado un producto farmacéutico. ( <i>Commun terminology criteria for adverse events, 2010</i> )	Evaluación de los eventos adversos reportados por la paciente de acuerdo a los Criterios de Toxicidad de la CTCAE V 4.0. Síntomas: Diarrea Estreñimiento Náusea Vómito Dolor abdominal Dolor rectal	Cualitativa nominal  Cualitativa ordinal	Si/no  Leve: grado 1 y 2 Severa: grado 3 y 4
Índice de masa muscular esquelética	Sumatoria de la masa libre de grasa de brazos y piernas (Heymsfield et al. 1990).	Kilogramos de masa muscular esquelética ajustado por la talla en m <sup>2</sup>  <u>Índice de masa muscular (kg):</u>  [[Talla <sup>2</sup> / Resistencia (R)* 0.401) + (sexo * 3.825) + edad * - 0.071] + 5.102]/talla m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Fuerza de mano	Medición realizada al paciente sobre los valores de la contracción combinada de los músculos intrínsecos y extrínsecos de la mano, que flexionan las articulaciones de ésta.	Determinada por dinamómetro de mano,  Dinamómetro Takei SMEDLEY III T-18A ®	Cuantitativa continua	Kg
Ángulo de fase	Arco tangente (Reactancia/resistencia) x 180°/ π	Determinada mediante bioimpedancia eléctrica  BodyStat-QuadScan 4000 ®	Cuantitativa continua	Grados

Composición corporal	Proporción del peso corporal total de un individuo, el cual está constituido por masa magra, masa grasa, hueso y agua (Piccoli et al. 2002)	Medido por bioimpedancia eléctrica: masa libre de y masa grasa. Medido con el equipo BodyStat-QuadScan 4000 ®	Cuantitativa continua	Kg, %
Calidad de vida	Medida en que se modifica el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud. (Patrick D. Et al Health Policy, Quality-of-life Outcomes.1993).	Evaluada por medio del puntaje del cuestionario genérico para cáncer de la EORTC QLQ-c30 y QLC-Cx24 para cáncer cervicouterino  A mayor puntaje mejor calidad de vida	Cuantitativa continua	Puntaje 1 a 100, de acuerdo a cada pregunta
<b>Variable independiente</b>				
Tipo intervención dietética	Cantidad de alimentos ingeridos en un periodo de 24 horas (Krause, 2013)	Grupo intervención: Distribución 50 – 60 % de hidratos de carbono al día Proteína de 0.8 a 1 g/kg/día 20 g de fibra soluble 5 -10 g de fibra insoluble, 5 g lactosa 25% grasa  Grupo control: Prescripción habitual nutricional (alimentos permitidos y prohibidos).	Cualitativa dicotómica	A          B
<b>Variables intermedias</b>				

Adherencia al tratamiento nutricional	Implicación activa y voluntaria del paciente en un comportamiento relacionado con el cumplimiento del tratamiento, aceptado de mutuo acuerdo con su médico. (Martín, L., Bayarre, H. y Grau, J. (2008))	Obtenido del recordatorio de alimentos utilizando el software Food Processor®	Cualitativa dicotómica	Cumplir con el 80% del requerimiento de energía, lactosa, fibra y grasa
Composición corporal	Proporción del peso corporal total de un individuo, el cual está constituido por masa magra, masa grasa, hueso y agua (Piccoli et al. 2002)	Medido por bioimpedancia eléctrica: masa libre de y masa grasa. Medida con el quipo BODY STAT	Cuantitativa continua	Kg, %
Antidiarréicos	Agentes misceláneos que tienen utilidad en el tratamiento de la diarrea. No tienen efecto sobre los agentes que producen las diarreas, sino que sólo alivian el síntoma.	Gramos de fármaco ingeridos al día	Cuantitativa continua	gramos
Antieméticos	Drogas utilizadas para prevenir las náuseas o vómitos	Gramos de fármaco ingeridos al día	Cuantitativa continua	gramos
<b>Variables antecedentes</b>				
Edad	Tiempo transcurrido en una persona desde el momento de su nacimiento	Interrogatorio de años cumplidos	Cuantitativa continua	Años
Estadio clínico del cáncer	Gravedad del cáncer que aqueja a una persona basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (primario) y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo o no. (National Cancer Institute, 2015)	La reportada en el expediente electrónico sistema INCAN o expediente físico por el departamento de patología del INCAN.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> <li>• IVA</li> <li>• No estadificable</li> </ul>

Comorbilidades	Afecciones que vienen a agregarse a la enfermedad, pero no se relacionan con ellas. (OMS, 2014)	Presencia de: Diabetes mellitus tipo II Hipertensión arterial Daño renal Reportado en el expediente electrónico al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/ausente
% apego a dieta	Grado en que la conducta del paciente coincide con las indicaciones de la dieta	Determinada mediante el recordatorio de 24 horas. Ingesta de energía, lactosa, fibra y grasa recomendada entre ingesta consumida del paciente por 100.	Cuantitativa continua	%

## 11. Modelo conceptual



## 12. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Además, se realizó un análisis bivariado y multivariado. Todos los intervalos de confianza serán construidos con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0.05$ ).

- Para la descripción de las variables se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) de cada una de las variables, para conocer si los datos presentan una distribución normal o libre distribución. Se reportaron en media y desviación estándar las variables con distribución normal, y en mediana y rango intercuartilar, las variables con libre distribución.
- Para la comparación de las variables cuantitativas: peso, edad, dosis de QTRT etc. Basales entre grupos.
  - Se realizó una t de Student para muestras independientes para la comparación de dos medias con distribución normal
  - Se realizó una U de Mann-Whitney para la comparación de dos medianas con libre distribución.

- c) Para las variables cualitativas nominales y ordinales:
  - a. Se realizó una prueba de  $\chi^2$  cuadrada de Pearson:, tipo de tratamiento, toxicidad gastrointestinal, composición corporal, entre otras.
- d) Se realizó un ANOVA de medias repetidas o Friedman para estimar el cambio en el tiempo de las variables de composición corporal (IMC, fuerza de mano, circunferencia media de brazo, masa grasa, ángulo de fase), indicadores bioquímicos (albúmina, hemoglobina, glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos, y depuración de creatinina) de la toxicidad (náuseas, vómitos, diarreas etc.) y en las variables de los alimentos durante las mediciones por grupo de intervención y grupo control.
- e) Se realizó un ANOVA de una vía o Kruskal – Wallis, para comparar la diferencia de la quinta medición entre los grupos de las variables de composición corporal, indicadores bioquímicos y dietéticas, ajustando por la medición basal.
- f) Se realizó un análisis de Kaplan-Meyer y una prueba de Log-Rank para determinar la diferencia entre los grupos en el tiempo de presentación de toxicidad gastrointestinal
- g) A través de un modelo de riesgos proporcionales de Cox se determinó el riesgo de presentar toxicidad gastrointestinal ajustando por las variables confusoras.
- h) El procesamiento y análisis de la base de datos se realizó con el paquete STATA versión 14.0®
- i) Se realizó el análisis por intención a tratar y por protocolo

### 13. Consideraciones éticas

Esta investigación se apega a las normas éticas de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de México, la declaración de Helsinki y se rige por los principios éticos universales de respeto a las personas, beneficencia y justicia.

El protocolo de investigación se sometió a evaluación por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del INCan, obteniendo la aprobación (017/003/ICI)(CEI/1125/17) y el registro en Clinical Trials: **NCT03100409**.

Se pidió la firma del consentimiento informado a todos los participantes explicando de manera clara los procedimientos que el estudio conlleva.

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México. El ensayo clínico, se clasificó como investigación con riesgo mayor al mínimo.

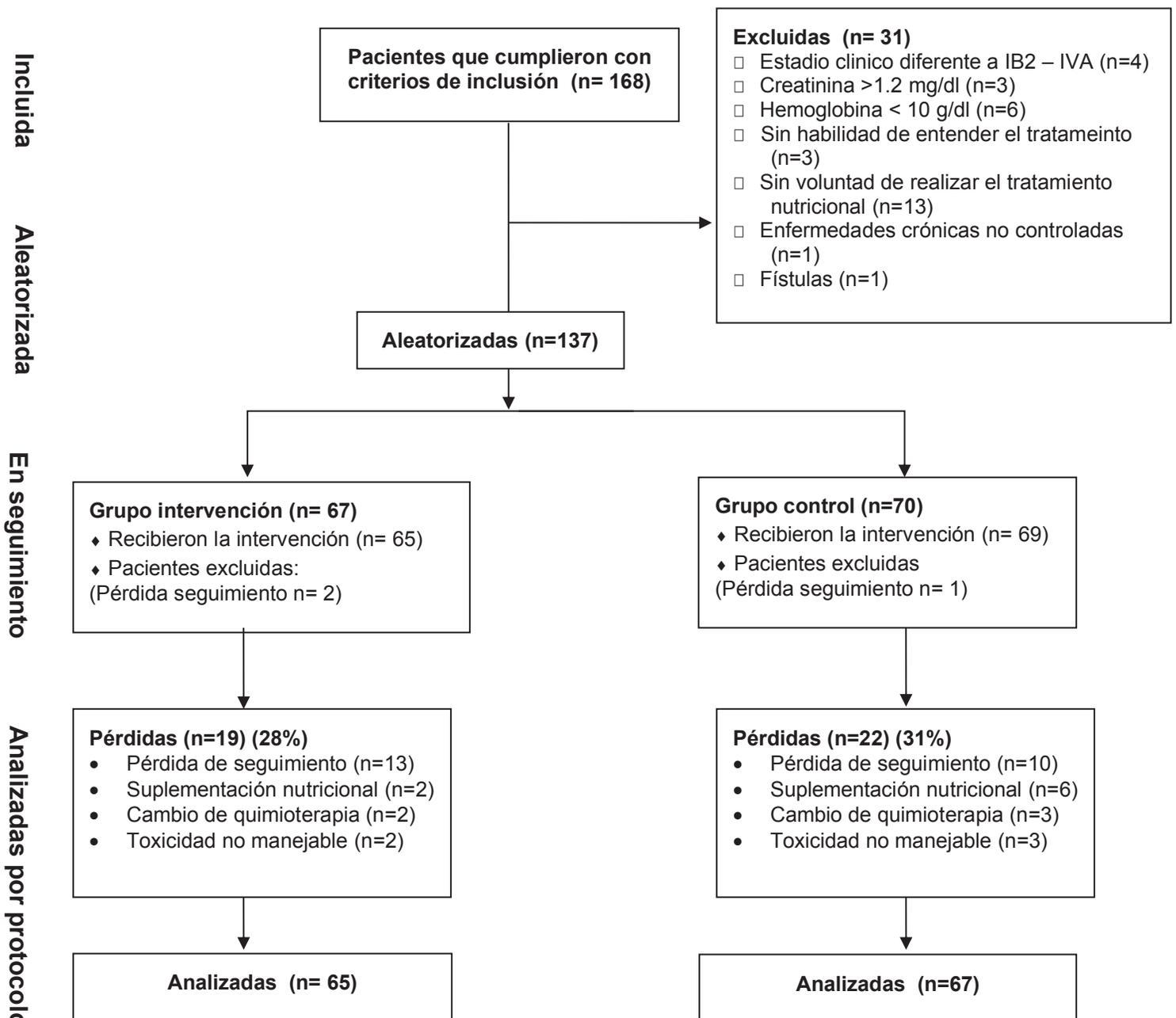
Dentro de los beneficios de participar en el estudio es conocer su estado de nutrición antes, durante y después del tratamiento de QTRT concomitante, además de conocer los resultados de su composición corporal y recibir el tratamiento nutricional adecuado e individualizado.

## 14. Resultados por protocolo

En el periodo de Febrero del 2017 a marzo del 2020, el número de pacientes que se invitaron a participar y firmaron su consentimiento informado fue un total de 168 pacientes, de las cuales se excluyeron a 31 debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión.

De las 137 pacientes aleatorizadas, 67 recibieron el tratamiento nutricional en el grupo de intervención.

### FLUJOGRAMA DE PACIENTES



Las características basales de la población se observan en la tabla 1. La edad promedio es de  $47.2 \pm 13.4$  en el grupo de intervención, mientras que para el grupo control es de  $49.7 \pm 14.2$ . Se observó una mayor prevalencia de hipertensión arterial, deterioro renal y caquexia en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas. El estadio clínico con mayor prevalencia en ambos grupo fue el II, el tipo histológico con mayor prevalencia en ambos grupo fue carcinoma epidermoide.

En cuanto a las variables antropométricas se observó mayor prevalencia de sobrepeso en el grupo control, mientras que en el grupo de intervención se observó mayor prevalencia de obesidad, sin ser estadísticamente significativas. Se observó mayor prevalencia de un adecuado estado de nutrición de acuerdo a la VGS-GP en ambos grupos.

**Tabla 1. Características basales de la población por grupo de estudio.**

<b>Variables</b>	<b>Grupo intervención n= 65</b>	<b>Grupo control n= 69</b>	<b>p</b>
Edad, años	47.2 ± 13.4	49.7 ± 14.2	0.299
Hipertensión, n (%)	13 (20)	18 (26.5)	0.404
Diabetes tipo 2, n (%)	10 (15.3)	9 (13.4)	0.749
Deterioro renal, n (%)	5 (7.6)	8 (8.7)	0.833
Caquexia, n (%) clasificación BIVA	6 (9.8)	8 (12.1)	0.681
Estado funcional (EGOG)			
0	55 (84.6)	49 (71.0)	0.096
1	10 (15.3)	20 (28.9)	
Estadio clínico inicial, n (%)			
I	10 (15.3)	14 (20.2)	0.871
II	37 (56.9)	38 (55.0)	
III	14 (21.5)	15 (21.7)	
IVA	2 (3.0)	1 (1.4)	
No estadificable	2(3.0)	1 (1.4)	
Tipo histológico, n (%)			
Epidermoide	50 (76.9)	52 (75.3)	0.186
Adenoescamoso	1 (1.5)	5 (7.2)	
Adenocarcinoma	6 (9.2)	2 (2.9)	
Otro	8 (12.3)	10 (14.4)	
<b>Indicadores antropométricos</b>			
Peso, kg	63.5 ± 12.4	63.5 ± 10.5	0.973
Talla, cm	150.6 ± 6.7	150.8 ± 6.5	0.916
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27.9 ± 4.7	28.0 ± 4.6	0.906

Sobrepeso, n %	25 (38.4)	32 (46.3)	0.354
Obesidad, n %	22 (33.8)	21 (30.4)	0.672
Fuerza de mano, kg	20.5 ± 5.4	20.3 ± 4.2	0.776
Sarcopenia, n %	4 (6.1)	3 (4.3)	0.639
Masa grasa, %	39.9 ± 10.1	41.7 ± 8.4	0.277
Masa libre de grasa, kg	37.3 ± 7.3	36.9 ± 6.2	0.782
Agua corporal total, %	48.1 ± 6.5	47.8 ± 5.2	0.822
Ángulo de fase, °	6.2 ± 1.1	6.0 ± 0.8	0.299
Índice masa muscular esquelética, kg/m <sup>2</sup>	7.8 ± 1.4	7.6 ± 0.98	0.291
Sobrecarga hídrica -BIVA	6 (9.8)	2 (3.0)	0.152
Valoración Global Subjetiva			
A	48 (73.8)	58 (84.0)	
B	13 (20.0)	9 (13.0)	0.377
C	4 (6.1)	2 (2.9)	

#### Indicadores bioquímicos

Leucocitos, miles/mm <sup>3</sup>	7.9 ± 2.4	8.6 ± 3.0	0.266
Plaquetas, miles/mm <sup>3</sup>	370 ± 60.4	317.9 ± 81.1	0.363
Hemoglobina, mg/dl	12.4 ± 2.4	12.3 ± 1.9	0.946
Albumina, mg/dl	4.1 (3.8 - 4.2)	4.0 (3.7 - 4.3)	0.474
Glucosa, mg/dl	104.1 ± 53.8	101.8 ± 39.5	0.814
Creatinina, mg/dl	0.69 ± 0.15	0.67 ± 0.13	0.434
Colesterol total, mg/dl	165.5 ± 44.0	163.2 ± 36.9	0.801
Triglicéridos, mg/dl	134.4 ± 65.2	137.6 ± 52.8	0.807
Depuración de creatinina	100.8 ± 19.8	98.8 ± 21.9	0.4062

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar, mediana (p25-p75) o n (porcentaje)

En la tabla 2 se describen las características del tratamiento de quimioterapia y radioterapia recibidas. En donde se reporta que el promedio de Gy recibidos fueron  $50.1 \pm 6.7$  en el grupo intervención mientras que en el grupo control fueron  $49.9 \pm 4.6$ , sin ser estadísticamente significativos. Mientras que en ambos grupos más del 75% recibieron por lo menos 5 ciclos de quimioterapia.

**Tabla 2. Características del tratamiento de quimioterapia y radioterapia externa**

Variables	Grupo intervención	Grupo control	p
	n= 65	n= 69	
Dosis radioterapia, greys	50.1 ± 6.7	49.9 ± 4.6	0.858
Ciclos de quimioterapia			
Menor o igual a 4	13 (24.5)	12 (20.3)	0.595
Mayor o igual a 5	40 (75.4)	47 (79.6)	

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar o n (porcentaje)

En la tabla 3 se reporta la frecuencia de los eventos adversos por grupo de tratamiento a partir de la visita 2. Se observa que para diarrea leve el grupo control presentó mayor frecuencia de dicho evento en la visita 4 comparado con el grupo intervención, sin ser estadísticamente significativas (73.8% vs. 15.9% , p=NS), respectivamente. De igual forma para diarrea severa la frecuencia fue mayor en la visita 3 en el grupo control comparado con el grupo intervención, respectivamente (5.8% vs. 1.5%, p=NS), sin ser estadísticamente significativas.

Por otra parte, para el evento de náusea leve, el grupo de intervención presentó mayor frecuencia de dicho evento en la visita 2 comparado con el control (43.2% vs. 27.5%, p = NS) sin ser estadísticamente significativos. En cuanto al estreñimiento leve en la visita 5, el grupo intervención presentó mayor frecuencia de dicho evento comparado con el grupo control, sin ser estadísticamente significativas. (13.8 vs. 5.8, p= NS). El dolor rectal leve se presentó con mayor frecuencia en el grupo control comparado con el grupo intervención(6.1% vs. 14.4% p=NS), respectivamente, sin ser estadísticamente significativos.

En los demás síntomas presentados como estreñimiento severo, dolor abdominal leve y severo, las frecuencias en ambos grupos fueron similares y no estadísticamente significativas.

**Tabla 3. Frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento**

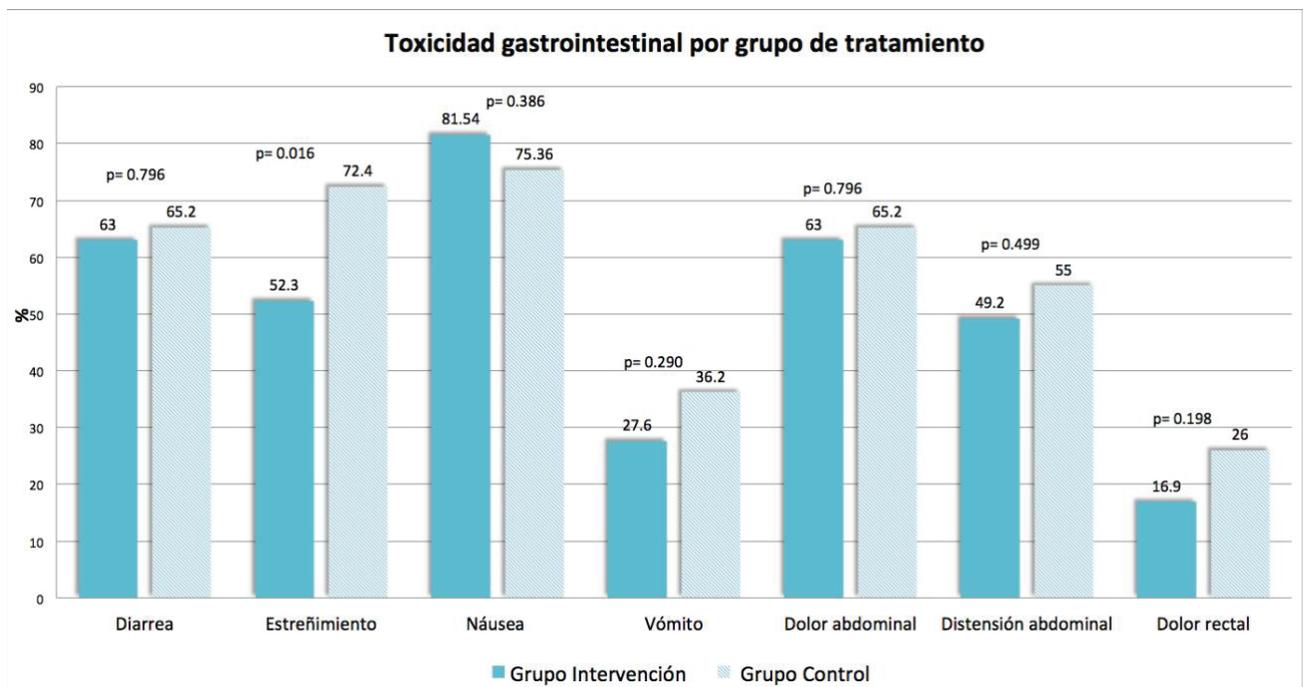
	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
<b>Diarrea leve</b>					
<b>Intervención</b>	5 (7.6)	32 (49.2)	17 (73.8)	7 (10.7)	NS
<b>Control</b>	5 (7.5)	31 (44.9)	11 (15.9)	3 (4.3)	NS
<b>Diarrea severa</b>					
<b>Intervención</b>	-	1 (1.5)	-	1 (1.5)	NS
<b>Control</b>	-	4 (5.8)	2 (2.9)	-	NS
<b>Náusea leve</b>					
<b>Intervención</b>	28 (43.0)	42 (64.4)	26 (40)	4 (6.1)	NS
<b>Control</b>	19 (27.5)	44 (63.7)	27 (39.1)	6 (8.7)	NS
<b>Náusea severa</b>					
<b>Intervención</b>	-	1 (1.5)	-	-	
<b>Control</b>	-	2 (2.9)	-	-	
<b>Vómito leve</b>					
<b>Intervención</b>	3 (4.6)	11 (16.9)	7 (10.7)	3 (4.6)	NS
<b>Control</b>	7 (10.1)	11 (15.9)	11 (15.9)	3 (4.3)	NS
<b>Vómito severo</b>					
<b>Intervención</b>	-	1 (1.5)	-	-	NS
<b>Control</b>	-	2 (2.9)	-	-	NS
<b>Estreñimiento leve</b>					
<b>Intervención</b>	15 (23.0)	20 (30.7)	18 (27.6)	9 (13.8)	NS
<b>Control</b>	20 (28.9)	26 (37.6)	22 (31.8)	4 (5.8)	NS
<b>Estreñimiento severo</b>					
<b>Intervención</b>	-	-	-	-	-
<b>Control</b>	-	-	-	-	-
<b>Dolor abdominal leve</b>					
<b>Intervención</b>	14 (21.5)	23 (35.3)	16 (24.6)	12 (18.4)	NS
<b>Control</b>	16 (23.1)	24 (34.7)	13 (18.8)	10 (14.4)	NS
<b>Dolor abdominal severo</b>					
<b>Intervención</b>	1 (1.5)	-	-	-	NS
<b>Control</b>	-	2 (2.9)	1 (1.4)	-	NS
<b>Dolor rectal leve</b>					
<b>Intervención</b>	2 (3.0)	3 (4.6)	4 (6.1)	2 (3.0)	NS
<b>Control</b>	-	5 (7.2)	10 (14.4)	5 (7.2)	NS
<b>Dolor rectal severo</b>					
<b>Intervención</b>	-	-	-	-	-
<b>Control</b>	-	-	-	-	-

Los datos se presentan como n (porcentaje)

Prueba exacta de Fisher o Ji cuadrada. NS= estadísticamente no significativo. Leve: grado 1 y 2, Severo: grado 3 y 4 de acuerdo al CTCAE V4.0

En la figura 1. Se reportan los eventos de toxicidad gastrointestinal en cualquier visita y en cualquier grado por cada grupo de tratamiento. Se observa que únicamente en el evento de estreñimiento se reporta una mayor frecuencia en el grupo de control comparado con el grupo intervención, (52.3% vs. 72.4%,  $p=0.0016$ ), respectivamente, siendo un resultado estadísticamente significativo. En cuanto a los demás síntomas (diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor rectal) no se observaron cambios estadísticamente significativos al comparar entre grupos.

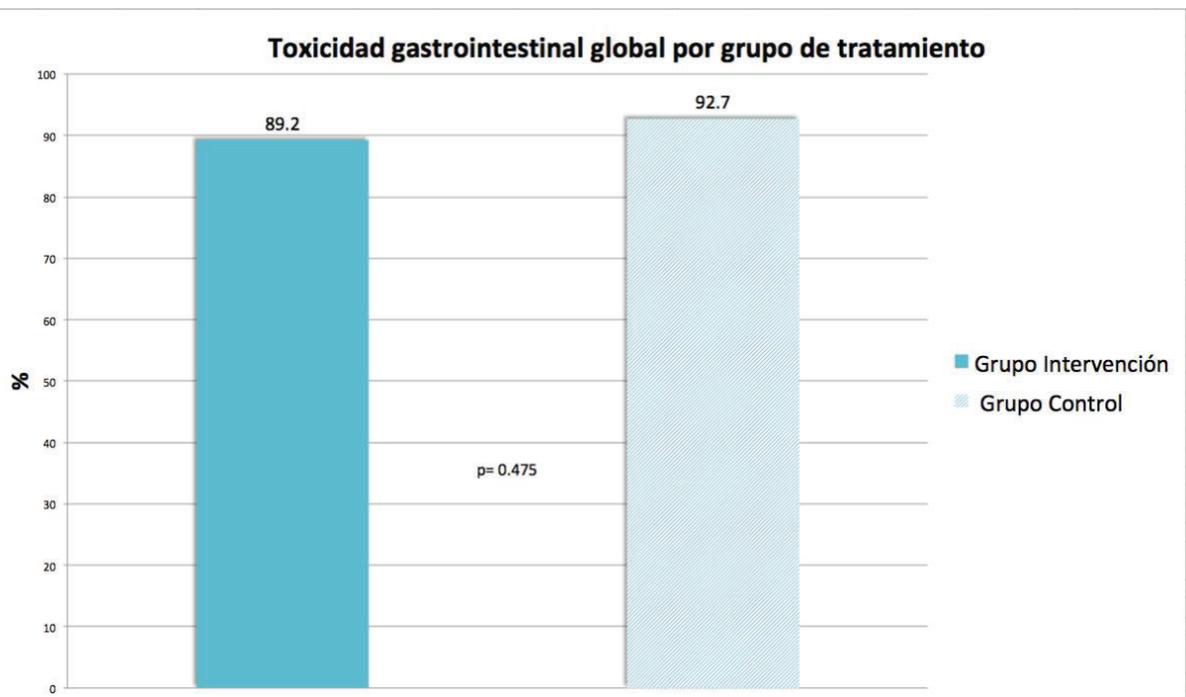
**Figura 1. Figura de toxicidad gastrointestinal en cualquier visita por grupo de tratamiento**



Prueba de Xi cuadrada para cada síntoma gastrointestinal

En la figura 2. Se reporta la presencia de la toxicidad gastrointestinal global por grupo de tratamiento. Y se observa que hay menor frecuencia en el grupo intervención comparado con el grupo control, sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas.

Figura 2. Figura de toxicidad gastrointestinal global por grupo de tratamiento



En la tabla 4 se reporta el efecto del tratamiento nutricional riesgo de presentar toxicidad gastrointestinal. Se observa que los sujetos del grupo intervención tienen 86% menos riesgo de presentar diarrea severa comparado con los sujetos de grupo control (HR: 0.14, IC95% 0.017 - 1.18,  $p= 0.072$ ) y los sujetos del grupo de intervención tienen 40% menos riesgo de presentar estreñimiento leve (HR: 0.60, IC95% 0.377 - 0.959,  $p= 0.033$ ), siendo ambos resultados estadísticamente significativos. A partir de esta tabla y de los modelos con significancia estadística se realizaron los modelos bivariados y posteriormente los multivariados para estos dos eventos adversos.

**Tabla 4. Efecto del tratamiento nutricional sobre la toxicidad gastrointestinal**

Variable	HR	IC 95%	p
Diarrea severa	0.14	0.017 - 1.18	<b>0.072</b>
Diarrea leve	1.19	0.763 - 1.85	0.442
Estreñimiento severo	NA		
Estreñimiento leve	0.60	0.377 – 0.959	<b>0.033</b>
Náusea severa	1.09	0.220 – 5.420	0.912
Náusea leve	1.19	0.799 – 1.787	0.386
Dolor abdominal severo	1.06	0.215 – 5.28	0.937
Dolor abdominal leve	0.88	0.556 – 1.39	0.587
Dolor rectal severo	NA		
Dolor rectal leve	0.72	0.337 – 1.56	0.415
Vómito severo	NA		
Vómito leve	0.79	0.423 - 1.50	0.484

Modelo de regresión de Cox, bivariado.

En la tabla 5 se presenta el análisis bivariado para estreñimiento leve y se observa que las variables con una  $p \leq 0.20$  fueron edad, estadio clínico, fuerza de mano, VGS-GP, consumo de grasas y fibra total.

**Tabla 5. Análisis bivariado para estreñimiento leve**

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Edad, años	0.98	0.97 – 1.00	0.238
Estadio clínico	1.48	0.97 - 2.27	0.067
Dx histopatológico	0.96	0.84 - 1.08	0.539
Tipo de Quimioterapia			
Cisplatino	1.21	0.65 – 2.26	0.530
Dosis de radioterapia	1.01	0.97- 1.04	0.466
Presencia de cualquier evento adverso	1.64	0.92 – 2.92	0.087
Fuerza de mano	0.96	0.92 - 1.01	0.158
Índice de masa muscular esquelética, kg/m <sup>2</sup>	1.09	0.92- 1.29	0.301
TFG	1.00	0.99 – 1.01	0.369
Valoración global subjetiva	0.57	0.35 . 0.92	0.022
Riesgo de desnutrición	1.26	0.31 – 1.06	0.446
Desnutrición severa	0.64	0.20– 2.08	0.468
Consumo de grasas, g/día	1.02	0.99 – 1.04	0.071
Consumo de fibra, g/día	0.97	0.95 – 0.99	0.029
Consumo de fibra soluble, g/día	0.96	0.89 - 1.03	0.331
Consumo de fibra insoluble, g/día	0.98	0.94 - 1.02	0.376
Consumo de lactosa, g/día	0.98	0.95 -1.02	0.486

Modelo de regresión de Cox, bivariado.

En el modelo 1 se reporta el análisis multivariado del riesgo de presentar estreñimiento leve .

Se observa que los sujetos del grupo intervención tienen 46% menos riesgo de presentar estreñimiento leve en comparación con el grupo control ajustado por edad, estadio clínico y fuerza de mano.

**Modelo 1. Análisis multivariado. Riesgo de presentar estreñimiento de leve**

Variable	HR	IC 95%	p
Grupo intervención	<b>0.54</b>	<b>0.34 – 0.87</b>	<b>0.012</b>
Edad, años	0.97	0.96 – 0.99	0.016
Estadio clínico	1.07	0.91 – 1.25	0.375
Fuerza de mano, kg	0.93	0.88 - 0.98	0.009

Modelo de regresión de Cox, multivariado. Modelo ajustado por variables con  $p \leq 0.20$

En la tabla 6 se describe el análisis bivariado para diarrea severa. Se observa que las variables con una  $p \leq 0.20$  fueron edad, diagnóstico histopatológico, fuerza de mano, VGS-GP, y consumo de grasas totales .

**Tabla 6. Análisis bivariado para diarrea severa**

Variable	HR	IC 95%	p
Edad, años	1.02	0.98 - 1.07	<b>0.236</b>
Estadio clínico	1.05	0.69 – 1.59	0.794
Dx histopatológico	0.60	0.29 - 1.21	<b>0.158</b>
Tipo de Quimioterapia			
Cisplatino	0.45	0.11 – 1.84	0.273
Dosis de radioterapia	0.90	0.73 - 1.11	0.362
Presencia de cualquier evento adverso	1.68	0.41 – 6.78	0.462
Fuerza de mano	0.90	0.79- 1.02	<b>0.122</b>
Índice de masa muscular esquelética, kg/m <sup>2</sup>	0.95	0.57- 1.61	0.876
TFG	1.00	0.99 – 1.01	0.369
Valoración global subjetiva	0.57	0.35 . 0.92	<b>0.022</b>
Riesgo de desnutrición	1.26	0.31 – 1.06	0.446
Desnutrición severa	0.64	0.20– 2.08	0.468
Consumo de grasas, g/día	1.01	1.00 - 1.12	<b>0.049</b>
Consumo de fibra, g/día	0.99	0.93 – 1.05	0.826

Consumo de fibra soluble, g/día	0.91	0.70 – 1.18	0.513
Consumo de fibra insoluble, g/día	0.97	0.86 – 1.09	0.672
Consumo de lactosa, g/día	0.90	0.72 – 1.13	0.390

Modelo de regresión de Cox, bivariado.

En el modelo 2 se observa el análisis multivariado del riesgo de presentar diarrea severa. Se reporta que los sujetos del grupo intervención tienen 84% menos riesgo de presentar diarrea severa comparado con los sujetos del grupo control ajustado por edad, tipo de quimioterapia, y fuerza de mano.

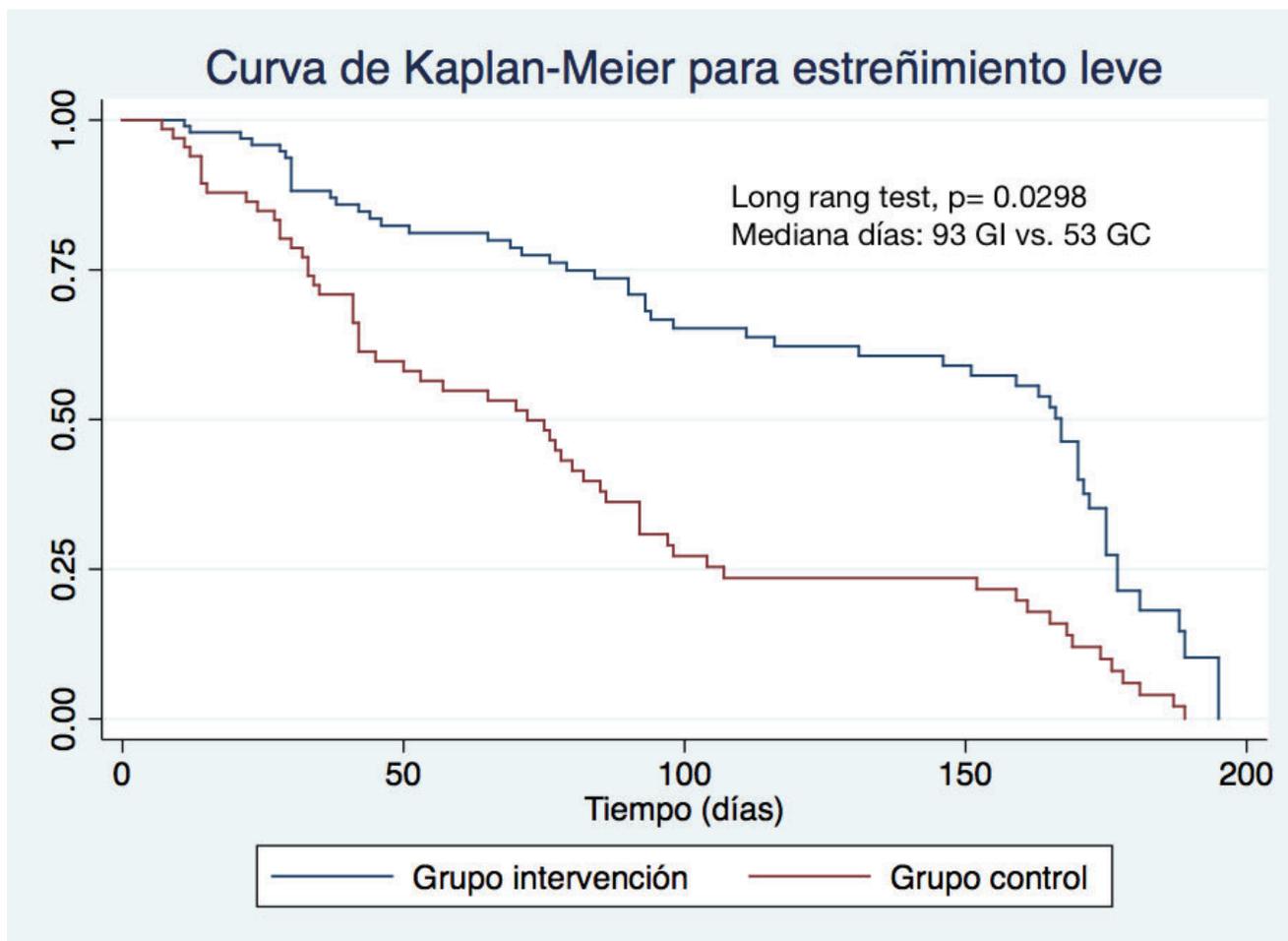
### **Modelo 2. Análisis multivariado. Riesgo de presentar diarrea severa**

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Grupo intervención	0.16	0.02 – 1.02	0.054
Edad, años	0.99	0.94 – 1.05	0.946
Tipo de quimioterapia			
Cisplatino	0.69	0.12 – 3.91	0.681
Fuerza de mano, kg	0.87	0.74 - 1.03	0.111

Modelo de regresión de Cox, multivariado. Modelo ajustado por variables con  $p \leq 0.20$

En la gráfico 1 se observa la curva de Kaplan- Meier para estreñimiento leve. Se reporta que la mediana de días libres del evento para el grupo intervención fue de 93 días, mientras que para el grupo control fue de 53 días, siendo un resultado estadísticamente significativo ( $p=0.0298$ ).

Gráfico. 3 Curva de Kaplan-Meier para estreñimiento leve



\*Ajustado por estadio clínico y consumo de fibra total.

En la tabla 7 se observan los cambios en la composición corporal a través del tiempo por grupo de tratamiento, y los cambios entre grupos. Se observa que ambos grupos disminuyeron el peso corporal total, sin embargo se hay mayor pérdida de peso en el grupo control. Al comparar entre los grupos no se observan diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la fuerza de mano, MME, IMME y ángulo de fase disminuyeron en mayor cantidad en grupo control comparado con el grupo intervención pero, sin cambios estadísticamente significativos entre grupos.

En la tabla 8 se reportan los cambios en las variables de ingesta de alimentos a través del tiempo por grupo de tratamiento y los cambios entre los grupos. Se observa que la ingesta de la energía, fibra insoluble disminuyeron significativamente en mayor proporción en el grupo control comparado con el grupo de intervención. Además, se observan cambios estadísticamente significativos al comparar entre grupos en las variables de fibra total ( $p < 0.001$ ), fibra insoluble ( $p = 0.023$ ) y lactosa ( $p = 0.014$ ).

**Tabla 7. Cambios en composición corporal a través del tiempo por grupo de tratamiento.**

		T1	T3	T5	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Peso, kg</b>	<b>Intervención</b>	63.5 ± 12.4*	60.5 ± 12.5+	60.9 ± 13.0* <sup>^</sup>	<0.001	0.280
	<b>Control</b>	63.5 ± 10.5*	60.6 ± 9.3+	58.3 ± 9.7*	<0.001	
<b>Fuerza de mano, kg</b>	<b>Intervención</b>	20.5 ± 5.4	20.5 ± 5.1	19.4 ± 4.0* <sup>^</sup>	<0.001	0.518
	<b>Control</b>	20.3 ± 4.2	19.8 ± 4.2	19.4 ± 3.3* <sup>^</sup>	<0.001	
<b>Grasa corporal, %</b>	<b>Intervención</b>	42.3 ± 7.0	41.9 ± 7.0	41.5 ± 7.9	0.353	0.818
	<b>Control</b>	43.2 ± 5.7	43.1 ± 6.4	40.9 ± 5.3	0.167	
<b>Masa muscular esquelética, kg</b>	<b>Intervención</b>	17.3 ± 3.9	17.4 ± 3.7	17.4 ± 2.6	0.624	0.854
	<b>Control</b>	16.9 ± 2.2	16.6 ± 2.4	16.8 ± 2.0	0.914	
<b>Índice de masa muscular esquelética, kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Intervención</b>	7.8 ± 1.2	7.6 ± 1.3	7.6 ± 0.9	0.909	0.833
	<b>Control</b>	7.4 ± 0.7	7.3 ± 0.8	7.4 ± 0.7	0.644	
<b>IMC</b>	<b>Intervención</b>	27.9 ± 4.7	23.9 ± 9.7+	18.9 ± 4.7* <sup>^</sup>	<0.001	0.531
	<b>Control</b>	28.0 ± 4.6	24.0 ± 9.0+	18.2 ± 4.1* <sup>^</sup>	<0.001	
<b>Angulo de fase, °</b>	<b>Intervención</b>	6.2 ± 1.4	5.9 ± 1.3	6.0 ± 1.7*	0.674	0.050
	<b>Control</b>	6.2 ± 1.4	6.1 ± 2.2	5.5 ± 0.80*	0.008	

\* 1 vs. 3 \* 1 vs 5 ^ 3 vs. 5 a=Diferencia de ANOVA medidas repetidas o Friedman Diferencias b=ANOVA de 1 vía

Tabla 8. Cambios en variables de ingesta de alimentos a través de tiempo, por grupo de estudio. P ANOVA tiempo por grupo

		T1	T3	T5	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Calorías,	Intervención	1778 ± 790	1205 ± 436+	1524 ± 457 <sup>^</sup>	<0.001	0.166
	Control	1430 ± 472	1100 ± 384+	1419 ± 421 <sup>^</sup>	<0.001	
Carbohidratos, %	Intervención	58.0 ± 10.7	61.3 ± 13.0+	56.9 ± 13.7	<0.001	0.358
	Control	58.7 ± 13.3	63.6 ± 14.0	57.6 ± 10.6	<0.001	
Lípidos, %	Intervención	27.9 ± 9.7	22.6 ± 10.8+	28.6 ± 14.8 <sup>^</sup>	0.079	0.774
	Control	26.9 ± 11.0	22.8 ± 10.3+	29.7 ± 12.0 <sup>^</sup>	0.004	
Proteína, g/kg/día	Intervención	1.1 ± 0.59	0.87 ± 0.49+	1.2 ± 0.55 <sup>^</sup>	0.009	0.351
	Control	0.97 ± 0.47	0.81 ± 0.37+	1.1 ± 0.47 <sup>^</sup>	0.007	
Fibra total, g	Intervención	24.8 ± 12.3	19.2 ± 8.3+	26.4 ± 12.4 <sup>^</sup>	0.380	<0.001
	Control	20.8 ± 10.3	13.8 ± 7.6+	26.6 ± 13.0 <sup>^</sup>	<0.001	
Fibra soluble, g	Intervención	4.0 ± 3.4	2.7 ± 1.8+	3.6 ± 2.5	0.306	0.023
	Control	3.7 ± 3.4	1.9 ± 1.0	3.4 ± 1.0 <sup>^</sup>	0.013	
Fibra insoluble, g	Intervención	10.6 ± 5.4	6.8 ± 3.6+	8.7 ± 4.6 <sup>*^</sup>	<0.001	<0.001
	Control	9.2 ± 6.0	4.1 ± 2.3+	6.6 ± 2.4 <sup>*^</sup>	<0.001	
Lactosa, g	Intervención	4.1 ± 1.0	0.47 ± 0.20+	2.1 ± 1.2 <sup>*^</sup>	0.0125	0.014
	Control	1.6 ± 1.0	-	1.4 ± 0.5 <sup>*^</sup>	0.016	
+ 1 vs. 3 * 1 vs 5 ^ 3 vs. 5		a=Diferencia de ANOVA medidas repetidas o Friedman Diferencias b=ANOVA de 1 vía				

**Tabla 9. Cambios a través del tiempo de las escalas de calidad de vida QLQ C-30. Score global y escalas de funcionamiento**

Variable	Grupo	T1	T3	T5	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Score global</b>	Intervención	66 [50- 83]	62 [33 – 83]	70 [41 –83]	<0.001	0.521
	Control	93[89 –100]	80[70 – 88]	93 [89– 100]	<0.001	
<b>Escalas de funcionamiento</b>						
<b>Físico</b>	Intervención	86 [73 – 93]	86 [73 – 100]	93.3 [80 – 100]	<0.001	0.344
	Control	93 [80 – 100]	93 [73 – 100]	93.3 [86– 100]	<0.001	
<b>Rol</b>	Intervención	100 [83 – 100]	83.3 [66 – 100]	100 [83 – 100]	<0.001	0.715
	Control	100 [83 – 100]	83 [66– 100]	100 [83 – 100]	<0.001	
<b>Emocional</b>	Intervención	75 [66 –91]	83 [66 –100]	87 [77–100]	<0.001	0.882
	Control	75 [66 –83]	83 [ 83 – 91 ]	83 [75– 100]	<0.001	
<b>Cognitivo</b>	Intervención	83 [83 – 100]	84 [66– 100]	91 [83– 100]	<0.001	0.313
	Control	83 [83 – 100]	100 [83– 100]	100 [83– 100]	<0.001	
<b>Social</b>	Intervención	100 [66– 100]	83 [66– 100]	100 [66 – 100]	0.241	0.811
	Control	100 [66 – 100]	83 [66.6– 100]	100 [83– 100]	0.014	

a= Friedman; b = Kruskal-Wallis; mediana (p25-75); \* mediana (mínimo – máximo)

En la tabla 9 se observan los cambios a través del tiempo en la escala de funcionamiento y score global de calidad de vida QLQ-C30. Se observa que en ambos grupos los puntajes totales disminuyen a través del tiempo siendo cambios estadísticamente significativos dentro de los grupos intervención y control. Sin embargo, al comparar entre grupos no se observan cambios estadísticamente significativos.

**Tabla 10. Cuestionario de calidad de vida C-30. Escala de síntomas**

Variable	Grupo	T1	T3	T5	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Fatiga</b>	Intervención	22 [11 – 33]	33.3 [22– 55]	22 [0 – 33]	0.002	0.210
	Control	22 [0 – 33]	22.2 [11– 44]	11 [0 – 22]	0.001	
<b>Náusea</b>	Intervención	0 [0– 16]	25 [16 – 50]	0 [0 – 0]	<0.001	0.106
	Control	0 [0 – 0]	16 [4 – 33]	0 [0 – 0]	0.001	
<b>Dolor</b>	Intervención	16[0 – 45]	16 [0 – 33]	16 [0 – 33]	0.806	0.541
	Control	16 [0 – 33]	16 [0 – 33]	16 [0 – 33]	0.138	
<b>Disnea</b>	Intervención	0 [0 – 33]	0 [0 – 33]	0 [0 – 33]	0.359	0.255
	Control	0 [0 – 33]	0 [0 – 33.3]	0 [0 – 0]	0.182	
<b>Insomnio</b>	Intervención	0 [0 – 33]	33 [0 – 66]	0 [0– 33]	0.026	0.238
	Control	33 [0 – 33]	33 [0 – 33]	0 [0– 33]	0.412	
<b>Anorexia</b>	Intervención	0 [0 – 0]	33 [33 – 33]	0 [0 – 0]	<0.001	0.669
	Control	0 [0 – 33]	33 [8.3 – 33]	0 [0 – 0]	<0.001	
<b>Estreñimiento</b>	Intervención	0 [0 – 100]	0 [0 – 100]	0 [0 – 66]	0.376	0.751
	Control	0 [0 – 100]	0 [0 – 100]	0 [0 –100]	0.444	
<b>Diarrea</b>	Intervención	0 [0 – 33]	33 [0 – 100]	0 [0 – 100]	<0.001	0.744
	Control	0 [0 – 33]	33 [0 – 100]	0 [0 – 33]	<0.001	
<b>Problemas financieros</b>	Intervención	33 [33 – 66]	33 [33 – 66]	0 [33 – 66]	0.501	0.754
	Control	33 [0 – 66]	33.3 [0 – 33]	33 [0 – 33]	0.318	
<b>Score total</b>	Intervención	86 [70- 91]	77 [65 – 90]	94 [83 –100]	<0.001	0.553
	Control	93[89 –100]	80[70 – 88]	93 [89– 100]	<0.001	

a= Friedman; b = Kruskal-Wallis; mediana (p25-75); \* mediana (mínimo – máximo)

En la tabla 10 se observan los cambios a través del tiempo en la escala de síntomas y score total de calidad de vida QLQ-C30. Se observa que en ambos grupos los puntajes totales disminuyen a través del tiempo siendo cambios estadísticamente significativos dentro de los grupos intervención y control en las variables fatiga, náusea, diarrea, anorexia, y score total. Sin embargo, al comparar entre grupos no se observan cambios estadísticamente significativos.

**Tabla 11. Calidad de vida QLQ Cx-24**

Variable	Grupo	T1	T3	T5	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Experiencia sintomática</b>	Intervención	18 [9– 27]	10 [3– 24]	10 [3 – 18]	0.013	0.388
	Control	15 [9 – 21]	13 [9 – 18]	9 [3 – 12]	<0.001	
<b>Imagen corporal</b>	Intervención	0 [0 – 22]	0 [0 – 11.1]	0 [0 – 27]	0.737	0.367
	Control	0 [0 – 22]	0 [0 – 22]	0 [0 – 22]	0.394	
<b>Linfedema</b>	Intervención	0 [0 – 33]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0.265	0.290
	Control	0 [0 – 33]	0 [0 – 33]	0 [0 – 33]	0.250	
<b>Neuropatía periférica*</b>	Intervención	0 [0 -100]	0 [0 -100]	0 [0 -100]	0.084	0.712
	Control	0 [0 – 100]	0 [0 – 100]	0 [0 – 66]	0.880	
<b>Síntomas menopausia*</b>	Intervención	0 [0 - 100]	0 [0 - 100]	0 [0 - 100]	0.266	0.260
	Control	0 [0 -66]	0 [0 - 100]	0 [0 - 100]	0.020	
<b>Preocupación sexual</b>	Intervención	0 [0 -33]	0 [0 -33]	33 [0 -33]	0.619	0.267
	Control	0 [0 -33]	0 [0 -33]	0 [0 -33]	0.105	
<b>Actividad sexual*</b>	Intervención	100 [66 -100]	100 [66 -100]	83 [66 -100]	<0.001	0.467
	Control	100 [33 -100]	100 [66 -100]	100 [33 -100]	<0.001	

**a= Friedman; b = Kruskal-Wallis; mediana (p25-75); \* mediana (mínimo – máximo)**

Disfrute sexual sin datos suficientes para análisis

En la tabla 11 se observan los cambios a través del tiempo en la escala de calidad de vida QLQ-C24. Se observa que en ambos grupos los puntajes totales disminuyen a través del tiempo siendo cambios estadísticamente significativos dentro de los grupos intervención y control en las variables experiencia sintomática, y actividad sexual sin embargo, al comparar entre grupos no se observan cambios estadísticamente significativos.

## 16. Discusión

El principal hallazgo del presente estudio fue una menor frecuencia de estreñimiento leve en el grupo de intervención comparado con el GC ( $p=0.016$ ). Aunado a esto, se observó un menor riesgo de presentar estreñimiento leve en las pacientes del GI (HR de 0.52; IC95% 0.32 – 0.82,  $p=0.008$ ) siendo estadísticamente significativo.

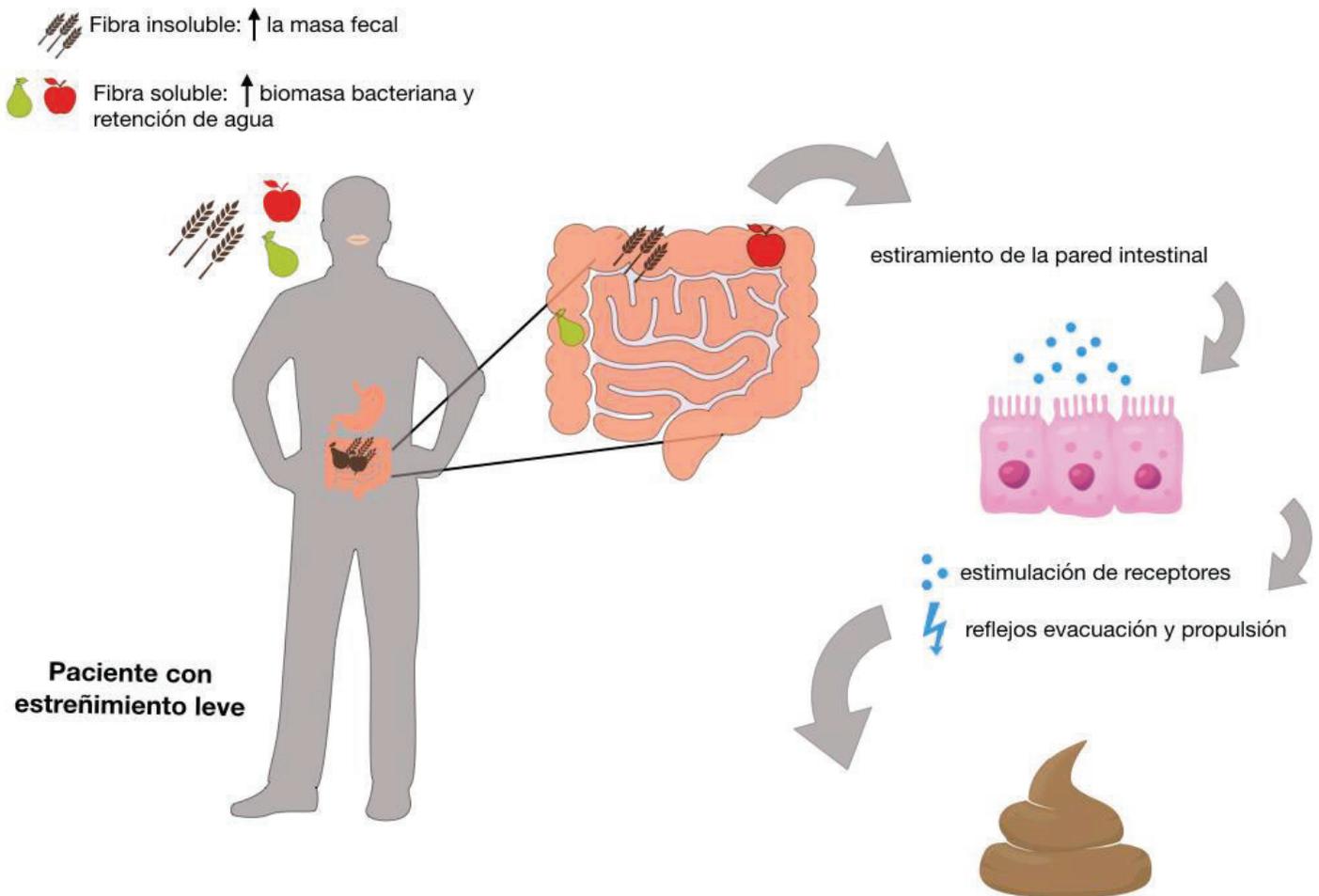
Resultados similares se observaron en el estudio realizado por Wedlake y cols. (61) en donde evaluaron el consumo de fibra sin almidón en 3 grupos (bajo en fibra  $<10\text{g/día}$ , consumo habitual de fibra y alto consumo de fibra  $>18\text{ g/día}$ ) sobre la toxicidad gastrointestinal aguda y crónica en 166 mujeres con radioterapia pélvica. Encontraron resultados estadísticamente significativos en los pacientes del grupo con alto consumo de fibra tuvieron menor número de síntomas gastrointestinales y agudos, evaluado con el cuestionario para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ-B) al comparar la el cambio en el puntaje de la medición basal y final de la radioterapia ( $-3.7 \pm 12.8$  vs.  $-7.9 \pm 11.3$  vs.  $10.8 \pm 13.5$ ,  $p=0.014$ ) en el grupo con alto consumo de fibra, habitual y bajo en fibra, respectivamente.

En otro estudio publicado recientemente se reportó que un consumo bajo de fibra ( $<18\text{g}$ ) altera la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo la producción de los ácidos grasos de cadena corta, los cuales actúan como alimento para las células epiteliales del intestino; provocando un aumento en el crecimiento de bacterias (que degradan moco intestinal) lo cual, permite su migración a través de la pared intestinal ocasionando inflamación (62).

Así mismo, se ha reportado que el consumo de fibra (soluble o insoluble) mejora el estreñimiento leve y moderado, debido a que la fibra insoluble incrementa la masa fecal por los restos de fibra no digeridos y a su capacidad para retener agua, mientras que la fibra

soluble al estar en contacto con agua forman gran viscosidad y es responsable de las acciones sobre el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y efectos anticarcinogénicos, aumenta la biomasa bacteriana y la retención de agua, posterior a esto provocan un aumento del volumen fecal y el estiramiento de la pared intestinal, estimulando los mecanoreceptores y se produciendo los reflejos de propulsión y evacuación, mientras que la sales biliares y los ac. grasos de cadena corta también ayudan a estimular la motilidad y acelerar el tiempo de tránsito intestinal. Figura 3 (63).

**Figura 3.** Funciones de la fibra en los pacientes con la presencia de estreñimiento leve



Respecto a la diarrea, observamos que las pacientes del GI tienen 84% menos riesgo (HR de 0.15; IC95% 0.02 – 0.97,  $p=0.047$ ) de presentar diarrea severa comparado con el GC. Resultados similares se reportan en el estudio de Cereda y cols. en donde observaron una disminución grado 3 y 4 de la toxicidad gastrointestinal: diferencia de riesgos -19.9 (-34.5 a -5.4,  $p=0.012$ ) y hematológica total diferencia de riesgos -15.4 (-25.8 - -5.0,  $p=0.009$ ) en los sujetos con suplementación de proteína aislada (64). Sin embargo, hasta el momento la evidencia no es contundente ya que en otros estudios en donde se evaluó el efecto radioprotector del arroz hidrolizado, el cual es alto en fibra insoluble, comparado con placebo en mujeres con cáncer cervicouterino en tratamiento de quimio-radioterapia. El grupo intervención tomó 3 g de arroz hidrolizado tres veces al día, mientras que en el grupo placebo consumieron 3 sobres de placebo al día. No encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo la puntuación de la presencia de diarrea fue menor en el grupo intervención (65). Resultados similares fueron encontrados por Petterson y cols. (66)

El mecanismo por el cual la fibra se relaciona a la disminución de la diarrea es debido a que la fermentación de la fibra en el intestino grueso se obtiene como principal producto los aminoácidos de cadena corta, los cuales se absorben en los colonocitos alrededor del 90% existe absorción de agua y sodio (63). El principal sustrato de los colonocitos es el butirato, el cual se asocia a la producción de moco, absorción de iones, formación de bicarbonato, y provee propiedades anti-inflamatorias en colon (67).

En cuanto a las variables de ingesta de alimentos, se observó que la ingesta total de calorías por día fue menor en el GI comparado con el GC, lo cual puede estar asociado con el hipermetabolismo característico de la población con cáncer, así como a la indicación del plan

nutricional otorgado al GI, mientras que el GC no tenía restricción de calorías, resultados similares se encontraron en el artículo de Ravasco y cols. en donde reportan una disminución de la ingesta calórica y proteica ( $p=0.002$ ) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, esófago, estómago, colon o recto durante el tratamiento de quimioterapia o radioterapia (33).

Por otro lado, el consumo de proteínas fue mayor en el GI vs. el GC lo cual puede estar relacionado con el mantenimiento de la MME y la fuerza muscular que se observa en el GI y se describe más adelante.

Se observó que el GI tuvo mayor consumo de fibra total, fibra soluble, fibra insoluble y lactosa comparado con el GC, estos resultados podrían estar asociados a la menor frecuencia de síntomas gastrointestinales.

Por otra parte no hubo diferencias en el consumo de grasas en ambos grupos.

En cuanto a las variables de composición corporal, el peso corporal total disminuyó en ambos grupos sin ser estadísticamente significativo, aunque dicha pérdida fue mayor en el GC; la pérdida de peso se podría relacionar al incremento del gasto energético de los pacientes con cáncer, la anorexia y síntomas gastrointestinales provocados por la QTRT.

La evaluación de la composición corporal y la función de la masa muscular esquelética es de gran importancia clínica en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

En nuestro estudio se observó que la fuerza de mano y la masa muscular esquelética disminuyen en menor proporción en el GI a lo largo del tratamiento, sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa al comparar entre los grupos.

Una de las funciones de la masa muscular esquelética es actuar como reserva de los aminoácidos. La descomposición del músculo en respuesta a la inflamación y la malnutrición conduce a una pérdida patológica de masa muscular, denominada sarcopenia, la cual se

asocia a mayor riesgo de mortalidad en diferentes patologías como cáncer, enfermedad renal crónica entre otras (68,69). Mientras que la fuerza de mano mide la fuerza de la parte superior del cuerpo, y se considera un buen marcador sustitutivo de la fuerza muscular generalizada, ya que se asocia con la fuerza de otros músculos del cuerpo (70).

Por otra parte, se ha reportado que el ángulo de fase es un factor pronóstico y un indicador de la membrana celular en pacientes con cáncer y otras patologías (71).

En nuestro estudio observamos que el AF en el GI se mantuvo mientras que en el GC disminuyó al finalizar el tratamiento.

Gupta y cols reportaron que los sujetos con cáncer de colon con un  $AF \leq 5.57^\circ$  tienen una supervivencia de 8.6 meses [IC 95% 4.8 – 12.4,  $p=0.0001$  ] comparado con aquellos sujetos con un con un  $AF \geq 5.57^\circ$  quienes reportaron una supervivencia de 40 meses [IC 95% 21.9 - 58.8,  $p=0.0001$ ] (60).

Mientras que el estudio de Cereda y cols. (64) evaluaron el efecto de la suplementación de proteína aislada en sujetos con cáncer avanzado y reportaron a los 3 meses de seguimiento en el grupo con suplementación un incremento del AF media de cambio 0.48 (IC95% 0.50 – 0.90,  $p=0.027$ ), de la masa libre de grasa media de cambio 0.46 (IC95% 0.02 – 0.90,  $p=0.041$ ) y de la fuerza de mano 2.3 kg (IC95% 1.0 – 3.6,  $p < 0.001$ ).

Por otra parte otras investigaciones en población oncológica han reportado que los sujetos con mayor cantidad de MME tienen menor inflamación sistémica, menor toxicidad gastrointestinal y tolerancia de la misma, por lo cual es probable que la menor frecuencia de síntomas gastrointestinales en el GI sea debido al mantenimiento de la masa muscular que tuvieron durante el tratamiento, ya que se ha reportado que los pacientes con sarcopenia

(disminución de la masa muscular) tienen mayor riesgo de presentar síntomas gastrointestinales y un peor pronóstico en cáncer y en otras patologías (72,73).

Con respecto a la calidad de vida, se ha visto que disminuye en los pacientes oncológicos durante el tratamiento a consecuencia de los síntomas provocados por la toxicidad, los tratamientos, la desnutrición o caquexia. En nuestro estudio observamos que los puntajes de calidad de vida en ambos grupos disminuyen, incluyendo las escalas de síntomas disminuyen durante el tratamiento y vuelven a incrementar al finalizarlo, sin embargo no se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar entre los grupos.

Murthy y cols. evaluaron la calidad de vida en 224 pacientes con cáncer de próstata con tratamiento de RT en próstata vs. RT pélvica, utilizaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 y PR-25 antes del tratamiento y cada 3-6 meses después de la RT. Reportaron mayor toxicidad gastrointestinal y genitourinaria, sin embargo, los investigadores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de las escalas de calidad de vida (74).

Otras investigaciones en poblaciones con cáncer han reportado que una baja calidad de vida se relaciona con mayores estancias hospitalarias y desnutrición (75). Por otro lado, también han reportado que las alteraciones en la calidad de vida están determinadas por la localización del cáncer, la ingesta de alimentos, pérdida de peso, los tratamientos médicos y el estadio clínico de la enfermedad (76).

## 17. Conclusión

En conclusión, una dieta modificada en fibra, lactosa y grasa disminuye el riesgo de presentar estreñimiento leve y diarrea severa, además permite mantener variables de composición corporal como el ángulo de fase y el IMME en las mujeres con CaCu en tratamiento de quimio y radioterapia concomitante. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las variables de calidad de vida. Sin embargo, se recomienda realizar una evaluación nutricional antes durante y después del tratamiento con QTRT con la finalidad de mantener el estado clínico de las pacientes.

## 18. Limitaciones

- La fuente de obtención de los alimentos para la intervención nutricional depende de los participantes, no del investigador.
- No fue posible controlar la alimentación de las pacientes
- Es un ensayo clínico abierto

## 19. Recursos

### Recursos humanos:

Se cuenta con el personal capacitado y apropiado para el desarrollo del proyecto:

- Personal de oncología médica.
- Maestra en Ciencias
- Pasantes de Servicio Social de la Licenciatura en Nutrición
- Médicos pasantes de Servicio Social

### Recursos materiales:

a) Consultorio de nutrición equipado con:

1. Báscula digital SECA 801

2. Estadímetro portatil SECA 213
3. Réplicas de alimentos NASCO
4. Dinamómetro marca TAKEI modelo SMEDLEY III T-18
5. Equipo de bioimpedancia eléctrica: Quadscan Bodystat - 4000
6. Cinta antropométrica SECA 201
7. Equipos de cómputo.
  - b) Insumos (material de papelería) financiadas por el Programa “MICAELA”, Modelo Integral para el Cáncer Cervicouterino Localmente Avanzado y Avanzado.
  - c) Pruebas de laboratorio e imagen financiadas por el seguro popular – INCan.

## 20. Referencias bibliográficas

1. OMS. Cáncer. 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2020.
3. Shin DW, Nam JH, Kwon YC, Park SY, Bae D-S, Park CT, et al. Comorbidity in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general female population. *Oncology*. 2008;74:207–15.
4. Wilbur MAB, Mannschreck DB, Angarita AM, Matsuno RK, Tanner EJ, Stone RL, et al. Unplanned 30-day hospital readmission as a quality measure in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2016;143:604–10.
5. Nccn. Uterine Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:498–531. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452577>.
6. Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. Corrections to “Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Annals of Oncology*, 2018; 29: iv262.
7. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. John Wiley and Sons Ltd.; 2018 Oct;143:22–36.
8. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Jul;15:573–82.
9. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2011; 21:1102-1110.
10. Maduro JH, Pras E, Willemse PHB, de Vries EGE. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:471–88.
11. Fu ZZ, Li K, Peng Y, Zheng Y, Cao LY, Zhang YJ, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Med (United States)*. 2017;96:5853.
12. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Collingwood M. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the

- uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. 2001;358:781–6.
13. McCormack M TH. A phase IB study of gemcitabine (GEM) in carcinoma of the cervix. *Ann Oncol.* 2000;11:88–9.
  14. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, leumwananontachai N, Thephamongkhol K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;81:404–7.
  15. Hui Y. Gemcitabine: A cytidine analogue active against solid tumours. *Heal syst Pharm.* 1997;54:162–70.
  16. Montero a., Hervás a., Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona J a., et al. Control de síntomas crónicos: Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncol.* 2005;28:41–50.
  17. American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeendometrio/guiadetallada/cancer-de-endometrio-uterino-treating-radiation>
  18. Samper Ots PM, Pérez-Escutia M a., Cabezas M a. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncol.* 28:35–41.
  19. Andreyev HJN. Gastrointestinal Problems after Pelvic Radiotherapy: the Past, the Present and the Future. *Clin Oncol.* 2007;19:790–9.
  20. Kuenstner S, Langelotz C, Budach V, Possinger K, Krause B, Sezer O. The comparability of quality of life scores: A multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer.* 2002;38:339–48.
  21. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 3:S3-6.
  22. Levine MN. Beyond the development of quality-of-life instruments: Where do we go from here? *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20:2215–6.
  23. Movsas B. Quality of life in oncology trials: A clinical guide. *Seminars in Radiation Oncology.* 2003. p. 235–47.
  24. Park, S. M., Park, M. H., Won, J. H., Lee, K. O., Choe, W. S., Heo, D. S., Yun, Y. H. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Supportive Care in Cancer,* 2006;14, 329-333.
  25. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life

instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:365-376.

26. Arrieta Ó, Núñez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, Alvarado S, Flores-Estrada D, Angulo LP, et al. Health-related quality of life in patients with lung cancer: Validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer.* 2012; 77, 205-211.

25. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Eortc. 2001.

27. Greimel ER, Vlastic KK, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006; 107: 1812-1822.

28. Marín MM, Laviano C a, Pichard C, Candela CG. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. *Nutr Hosp.* 2007;22:337–50.

29. Fuchs V, Barbosa V, Mendoza J, Vargas a., Amancio O, Hernández-Cuéllar a., et al. Evaluación del impacto de un tratamiento nutricional intensivo sobre el estado nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio III y IV. *Nutr Hosp.* 2008;23:134–40.

30. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006;21:10–6.

31. Marian M, Roberts S. *Clinical Nutrition for Oncology Patients.* 2010;480.

32. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: The role of disease and diet. *Clin Oncol.* 2003;15:443–50.

33. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11–48.

34. Bye A, Kaasa S, Ose T, Sundfør K, Tropé C. The influence of low fat, low lactose diet on diarrhoea during pelvic radiotherapy. *Clin Nutr.* 1992;11:147–53.

35. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer.* 2004;90:2278–87.

36. Murphy J, Stacey D, Crook J, Thompson B, Panetta D. Testing control of radiation-induced diarrhea with a psyllium bulking agent: a pilot study. *Can Oncol Nurs J.* 2000;10:96–100.

37. Wedlake LJ, McGough C, Shaw C, Klopper T, Thomas K, Lalji a., et al. Clinical trial: Efficacy of a low or modified fat diet for the prevention of gastrointestinal toxicity in

patients receiving radiotherapy treatment for pelvic malignancies. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25:247–59.

38. Paxton RJ, Garcia-Prieto C, Berglund M, Hernandez M, Hajek R a., Handy B, et al. A randomized parallel-group dietary study for stages II-IV ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol.* Elsevier Inc.; 2012;124:410–6.

39. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;1.

40. Cc H, Burden S, Se D, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy ( Review ). 2013;11.

41. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: A two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014; 9, e108687.

42. Alliende G. F. Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos. *Gastroenterol latinoam.* 2007;18:152-156.

43. Elia M, Cummings JH. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:S40-S74.

44. Rock, C. L., Moskowitz, A., Huizar, B., Saenz, C. C., T Clark. High vegetable and fruit diet intervention in premenopausal women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the American dietetic association,* 2001, 101:1167-1174.

45. Nagle CM, Purdie DM, Webb PM, Green A, Harvey PW, Bain CJ. Dietary influences on survival after ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003;106:264–9.

46. Isenring E a, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447–52.

47. Xue H, Sawyer MB, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:74–90.

48. Kozelsky TF, Meyer G, Sloan J., Shanahan T. 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;21:1669–74.

49. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* Elsevier Ltd; 2016.

50. Gosker HR, Lencer NHMK, Franssen FME, Van Der Vusse GJ, Wouters EFM, Schols AMWJ. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123:1416–24.
51. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31:1539–47.
52. Baumgartner RN. Body Composition in Healthy Aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;904:437–48.
53. Aust S, Knogler T, Pils D, Obermayr E, Reinthaller A, Zahn L, et al. Skeletal muscle depletion and markers for cancer cachexia are strong prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *PLoS One*. 2015;10:1–13.
54. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a Prognostic Factor among Patients with Stage III Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3579–85.
55. Kakinuma K, Tsuruoka H, Morikawa K, Furuya N, Inoue T, Miyazawa T, et al. Differences in skeletal muscle loss caused by cytotoxic chemotherapy and molecular targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2017;1–6.
56. Rodríguez-García WD, García-Castañeda L, Orea-Tejeda A, Mendoza-Núñez V, González-Islas DG, Santillán-Díaz C, et al. Handgrip strength: Reference values and its relationship with bioimpedance and anthropometric variables. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;19:54–8.
57. Jentoft AJC, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico Informe del Grupo europeo de trabajo sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada. *Age Ageing*. 2010;44:412–23.
58. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011;19:187–92.
59. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr . Inst Nat Cancerologia*; 2004;92:957.

60. Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Burrows, J. L., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 2004; 80, 1634-1638.
61. Wedlake L, Shaw C, McNair H, Lalji A, Mohammed K, Klopper T, et al. Randomized controlled trial of dietary fiber for the prevention of radiation-induced gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:849–57.
62. Ahlin R, Sjöberg F, Bull C, Steineck G, Hedelin M. Differing dietary advice are given to gynaecological and prostate cancer patients receiving radiotherapy in Sweden. *Lakartidningen*. 2018;115.
63. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr Hosp*. 2006; 21, 61-72.
64. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A, Filippi AR, et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med*. 2019; 8, 6923-6932.
65. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, Ito J, et al. A Randomized, Double-Blind Pilot Trial of Hydrolyzed Rice Bran versus Placebo for Radioprotective Effect on Acute Gastroenteritis Secondary to Chemoradiotherapy in Patients with Cervical Cancer. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2015; 2015.
66. 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*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;103:333–40.
67. Inan MS, Rasoulpour RJ, Yin L, Hubbard AK, Rosenberg DW, Giardina C. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- $\kappa$ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*. 2000. 118; 724-734.
68. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31.
69. Ni J, Zhang L. Cancer cachexia: Definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Management and Research*. 2020;12, 5597.
70. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: Exploring the

- mechanism. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51, 636-641.
71. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* Elsevier Ltd; 2012;31:854–61.
72. Rubinsak LA, Kang L, Fields EC, Carter JS, McGuire WP, Temkin SM. Treatment-Related Radiation Toxicity among Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28:7
73. Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Galicia-Carmona T, Jimenez-Lima R, González-Islas D, Parra-Solano A, et al. Handgrip Strength, Overhydration and Nutritional Status as a Predictors of Gastrointestinal Toxicity in Cervical Cancer Patients. A Prospective Study. *Nutr Cancer* [Internet]. Taylor & Francis; 2022;0:1–7.
74. Murthy V, Maitre P, Bhatia J, Kannan S, Krishnatry R, Prakash G, et al. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. *Radiother Oncol.* 2020; 145, 71-80.
75. Laky B, Janda M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Cleghorn G, Obermair A. Pretreatment malnutrition and quality of life - association with prolonged length of hospital stay among patients with gynecological cancer: A cohort study. *BMC Cancer.* 2010;1,1-6.
76. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Cancer: Disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer.* 2004;12(4), 246-252

## Anexo 1. Manual de recomendaciones nutricionales

Prefiera los alimentos de **BAJO** a **MODERADO** contenido en:

- \* Fósforo
- \* Potasio
- \* Sodio

Prefiera los alimentos de **ALTO** contenido en **fibra soluble**

Evite el consumo de bebidas gaseosas

\* Cualquier duda dirigirse con:  
LN. Rosario Velazquez  
LN. Laura Flores  
[cisnerosadriana@gmail.com](mailto:cisnerosadriana@gmail.com)  
Celular: 55 60 94 22 62  
Departamento de investigación científica



INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA



**RECOMENDACIONES  
NUTRICIONALES**  
para pacientes con CaCu y  
comorbilidades bajo tratamiento de  
Quimio-radioterapia



INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA



**TABLAS DE ALIMENTOS  
EQUIVALENTES**  
para pacientes con CaCu bajo tratamiento de  
quimio-radio terapia

\* Cualquier duda dirigirse con:  
LN. Rosario Velazquez  
LN. Laura Flores  
[cisnerosadriana@gmail.com](mailto:cisnerosadriana@gmail.com)  
Celular: 55 60 94 22 62  
Departamento de investigación científica

## Anexo 2. Cuestionarios de calidad de vida

SPANISH (MEXICO)



### EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas “correctas” o “incorrectas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario?	1	2	3	4
<b>Durante la semana pasada:</b>				
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente





## **EORTC QLQ – CX24**

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor, responda rodeando con un círculo el número que mejor describa su caso.

<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>Para nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
31. ¿Ha tenido cólicos en el abdomen?	1	2	3	4
32. ¿Ha tenido alguna dificultad para controlar el intestino (ej.: involuntaria)?	1	2	3	4
33. ¿Ha observado la presencia de sangre en sus heces (evacuaciones)?	1	2	3	4
34. ¿Orinaba con frecuencia?	1	2	3	4
35. ¿Ha sentido dolor o ardor al orinar?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido pérdidas de orina (ej.: involuntaria)?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido alguna dificultad para vaciar su vejiga?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hinchazón en una o ambas piernas?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido dolor en la espalda baja?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido hormigueo/entumecimiento y/o una disminución de la sensibilidad en manos o pies?	1	2	3	4
41. ¿Ha sentido irritación o molestias vaginales o vulvares?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido flujo vaginal?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido alguna hemorragia vaginal anormal?	1	2	3	4
44. ¿Ha sentido falta de aire y/o sudores?	1	2	3	4
45. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
46. ¿Se sintió menos femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
47. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4

Por favor, pase a la siguiente página

<b>Durante las últimas <u>cuatro</u> semanas:</b>	<b>Para nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
48. ¿Le ha preocupado que el sexo pudiera resultar doloroso?	1	2	3	4
49. ¿Ha tenido una vida sexual activa?	1	2	3	4
<b>Por favor responda a las siguientes sólo si ha estado sexualmente activo en las 4 últimas semanas</b>	<b>Para nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
50. ¿Tuvo sequedad vaginal durante la actividad sexual?	1	2	3	4
51. ¿Tuvo problemas porque sintió que su vagina se había vuelto más corta?	1	2	3	4
52. ¿Tuvo problemas porque sintió que su vagina se había vuelto más estrecha?	1	2	3	4
53. ¿Tuvo problemas porque sintiera dolor durante las relaciones sexuales?	1	2	3	4
54. ¿Les resultaron placenteras las relaciones sexuales?	1	2	3	4



INDICADORES BIOQUIMICOS					
Indicador		Valor de referencia	Medición 1	Medición 2	Medición 3
Fecha					
Hemoglobina	gr/dl	12.0 - 16.0			
Hematocrito	%	37.0 - 47.0			
Linfocitos	%	20.0 - 50.0			
Leucocitos	miles/mm3	4.8 - 10.8			
Neutrófilos	miles/mm3	1.4 - 6.5			
Linfocitos	miles/mm3	1.4 - 3.4			
Proteínas totales	g/dl	6.6 - 8.4			
Albúmina	g/dl	3.9 - 5.1			
Glucosa	mg/dl	72 - 108			
Urea	mg/dl	15.0 - 43.0			
Nitrógeno ureico	mg/dl	6.0 - 19.0			
Creatinina	mg/dl	0.50 - 1.20			
Colesterol	mg/dl	140 - 310			
Triglicéridos	mg/dl	35 - 160			
Sodio	mEq/L	136 - 142			
Potasio	mEq/L	3.7 - 4.9			
Cloro	mEq/L	100 - 108			
Calcio	mg/ dl	9 - 10.5			
Fósforo	mEq/L	3 - 4.5			
Magnesio	mEq/L				
Proteinuria	mg/dL	Negativo			
Glucosuria	mg/dL	Negativo			
<b>BUN</b>	gr				
<b>Dep. de Creat</b>	ml/min				
<b>TFG</b>					

FÁRMACOS			
	Medición 1	Medición 2	Medición 3
Fecha			
Emend			
Ondansetrón			
Onicid			
Ranitidina			
Paracetamol			
Omeprazol			
Antihipertensivo			

**ANTROPOMETRIA**

Talla:	Peso habitual:		
	Medición 1	Medición 2	Medición 3
Fecha			
Edad			
Tensión arterial			
Peso corporal			
IMC			
Dinamometria			
CMB			
Resistencia (R)			
Reactancia (Xc)			
Angulo de fase			
R/H			
Xc/H			
Cuadrante			
Hidratación			
Percentil			
Resultado VGS			

**INDICADORES DIETÉTICOS**

Recordatorio de 24 horas

Visita 1

Fecha:

Alimentos

Cantidad

Kcal totales:

## Anexo 4. Consentimiento informado

### INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE QUE PARTICIPA EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**TÍTULO:** ENSAYO CLÍNICO PARA EVALUAR EL EFECTO DE UNA DIETA BAJA EN RESIDUO EN COMPARACIÓN CON LAS RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DEL INCAN; SOBRE LA DESNUTRICIÓN, LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL Y LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO (IB2-IVA).  
Protocolo V1.2 en español del 14 de Octubre del 2016

**Investigador:** Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez  
**Teléfono:** 5628-0400 Ext. ext. 56101  
**Domicilio:** Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando, número 22, delegación Tlalpan México, D.F.

Es posible que el presente formulario de consentimiento contenga palabras o información con las que no está familiarizada. Solicite al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o información que no comprenda con claridad. Puede llevar consigo una copia sin firmar de este formato de consentimiento para pensarlo y conversarlo con su familia o amigos antes de tomar una decisión.

#### **INTRODUCCIÓN:**

Los estudios de investigación solamente incluyen a pacientes que deciden participar de manera VOLUNTARIA e INFORMADA. Además de que en cualquier momento puede retirar su consentimiento, el NO PARTICIPAR en este estudio, no modificará la atención que recibe en el Instituto.

Por favor asegúrese de que comprende bien en qué consiste el estudio, piénselo, platique con sus familiares y pregunte cualquier duda que tenga. Si decide participar en el estudio, se le pedirá que firme esta forma y usted conservará una copia. Guarde esa copia para sus archivos.

Es posible que durante la realización del estudio se aprendan cosas nuevas, usted siempre estará al tanto de cualquier información que sea importante. Si usted es elegible y decide participar en el estudio, debe saber que su médico o nutriologa pueden retirarla del estudio, en caso de que consideren que no se está beneficiando de este tratamiento nutricional, también si usted no acude a sus citas o no sigue las recomendaciones dadas, el médico o nutriologa pueden decidir retirarla del estudio.

Si tiene dudas sobre sus derechos como un sujeto de estudio de investigación, llame al Comité de ética de investigación del Instituto Nacional de Cancerología al 56280400 extensión 37015. El Comité de ética en investigación es un grupo de doctores que evalúan los estudios de investigación y aseguran que su derechos y seguridad estén

*Forma de Consentimiento de la Paciente en español v.1.2 del 14 de Octubre del 2016*

Página: 1 / 7

## Anexo 5. Carta de aprobación



Instituto Nacional de Cancerología



No. Ref. INCAN/CI/223/17

CDM, a 26 de Enero del 2017

**Dra. Lucely del C. Cetina Pérez**  
**Investigadora Principal**  
**Presente.**

Comunicamos a usted que en la Primera Sesión Ordinaria del Comité de Investigación y en la Primera Sesión Ordinaria del Comité de Ética en Investigación, se presentó el Formato Único de Protocolo: "Ensayo clínico para evaluar el efecto de una dieta baja en residuo en comparación con las recomendaciones dietéticas de INCan; sobre la desnutrición, la toxicidad gastrointestinal y la calidad de vida de pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado (IB2-IVA)", (017/003/ICI) (CEI/1125/17), con los siguientes documentos:

- ❖ Protocolo v1.2 en español del 06 de Octubre del 2016
- ❖ Forma de Consentimiento de la paciente v1.2 en español del 14 de Octubre del 2016
- ❖ Manual de recomendaciones nutricionales v1.1 en español del 05 de Julio del 2016.
- ❖ Cuestionario QLQ Cx24, versión en español validada para México.
- ❖ Cuestionario QLQ-C30, versión en español validada para México.
- ❖

Los miembros de los mismos decidieron:

### APROBARLO

Esta aprobación tiene vigencia hasta el 26 de Enero del 2018, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha. Así mismo le comunicamos que al realizar este proyecto adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y la Dirección de Investigación de los avances de su proyecto, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones.

Atentamente

**Dr. Luis A. Herrera Montalvo**  
**Presidente del Comité de Investigación**