

REVISIÓN NARRATIVA: POSIBLES EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL
DESARROLLO DEL TEJIDO TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER

Gisel García García

Juan Andrés Ramírez Ortiz

Yuliana Salazar Salazar

Universidad Católica de Oriente

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa Nutrición y Dietética

Rionegro

2019

REVISIÓN NARRATIVA: POSIBLES EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL
DESARROLLO DEL TEJIDO TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER

Gisel García García

Juan Andrés Ramírez Ortiz

Yuliana Salazar Salazar

Trabajo de grado

Asesor:

Frank Camilo Jiménez

Nutricionista Dietista

Universidad Católica de Oriente

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa Nutrición

Rionegro

2019

Nota de aceptación

Firma del Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Rionegro, 5 de Noviembre de 2019

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos	11
MARCO REFERENCIAL	12
Dieta Cetogénica	12
Tipos de dietas Cetogénica	12
<i>Dieta cetogénica clásica</i>	13
<i>Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media</i>	13
<i>Dieta de Atkins modificada</i>	14
<i>Dieta cetogénica de bajo índice glucémico</i>	15
Efectos adversos de la dieta cetogénica	15
Aplicaciones clínicas de la dieta cetogénica	16
Metabolismo de la dieta cetogénica	17
<i>Cetosis</i>	18
<i>Cuerpos cetónicos</i>	18
<i>Metabolitos</i>	19
<i>Estrés oxidativo y su relación con el cáncer</i>	20
Cáncer	20
<i>Tejido tumoral</i>	21
Metabolismo Tumoral.....	23
Estado Nutricional y Cáncer.....	26
<i>Caquexia</i>	28
DISEÑO METODOLÓGICO	30
RESULTADOS Y ANÁLISIS	32

Dieta cetogénica y metabolismo tumoral.....	32
Dieta cetogénica y desarrollo tumoral	35
Cambios en la composición corporal de los pacientes con cáncer sometidos a una dieta cetogénica.	38
Recomendaciones	40
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

INTRODUCCIÓN

La presente investigación pretende hacer una contextualización de la literatura con base en los efectos de la dieta cetogénica (DC) en el metabolismo tumoral de los pacientes diagnosticados con cáncer. La necesidad de establecer alternativas terapéuticas para el cáncer, ha llevado a la ciencia a incluir la DC en su agenda investigativa debido a su fundamento bioquímico con el cual se cree que se puede retrasar el crecimiento tumoral y la tumor-génesis.

El interés por conocer los posibles efectos de la DC en el tejido tumoral, surge con la necesidad de saber qué se ha descrito por la ciencia durante los últimos años sobre este tema, permitiendo identificar por medio de estudios e investigaciones, la relación existente entre la dieta cetogénica y el tejido tumoral en pacientes con cáncer.

La metodología utilizada para la realización de la investigación consta de una revisión literaria narrativa, se centró en la búsqueda de artículos en los cuales se hubiese identificado la relación entre la dieta cetogénica y el tejido tumoral. Las limitaciones encontradas durante la búsqueda fueron: Artículos con falencias en la veracidad científica. Bajos grados o sin evidencia (múltiples estudios con escasas muestra y pocos estudios en humanos).

ANTECEDENTES

La dieta cetogénica como tratamiento ha sido utilizado en la epilepsia desde 1920, siendo Wilder la primera persona en introducir el concepto de una dieta con potenciales cetogénicos y anticetogénicos para la epilepsia, (Ópez, 2011), sin embargo desde 1970 se ha propuesto su utilización como terapia en el sobrepeso, la obesidad y la diabetes, (Covarrubias Gutierrez, Aburto Galvan, & Samano Orozco, 2013)

En la actualidad, la dieta cetogénica es utilizada en más de 50 países, indicada principalmente en trastornos del metabolismo de carbohidratos. (Lambruschini y Gutiérrez, 2012) esto ha llevado a pensar e investigar en la relación que tiene la DC y el metabolismo tumoral, debido a que puede estar relacionada con el comportamiento del metabolismo tumoral, que es predominantemente anaeróbico y requiere de grandes cantidades de glucosa, por su incapacidad para oxidarla y habida necesidad de fermentarla. Esto, dado que las células tumorales tienen un evidente daño mitocondrial; sugiriendo que la práctica de la DC en pacientes con cáncer podría impactar el pronóstico del paciente. (Weber et al., 2019)

Durante los años 2005-2008, se publicaron los primeros estudios controlados y aleatorizados con relación a la dieta cetogénica y el cáncer, y desde entonces, investigadores han dedicado su tiempo a explorar los mecanismos, la eficacia y seguridad de la dieta, para enfermedades como el cáncer, la diabetes mellitus, el Alzheimer y la esclerosis múltiple. (Erickson, et al., 2017)

Con las últimas investigaciones realizadas en relación a la DC y el cáncer, se puede apreciar cómo la dieta cetogénica, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes que se encuentran en un tratamiento de cáncer. Aunque todavía no está comprobada su eficacia, es importante buscar nuevas alternativas para enfrentar una enfermedad padecida por muchas personas, y en donde la nutrición juega un papel fundamental.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace años, el cáncer se ha convertido en una de las enfermedades que más preocupa a la comunidad científica, debido a la gran cantidad de muertes que genera. La Organización Mundial de la Salud, asegura que el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. Durante el año 2015, causó 8,8 millones de defunciones, siendo su mortalidad de mayor incidencia en países de bajos y medianos ingresos (Plummer et al., 2016)

A través de la historia, se han desarrollado y practicado diferentes tratamientos para el cáncer, según el tipo de tumor y su ubicación en el cuerpo. Actualmente, los tratamientos instaurados mundialmente son la quimioterapia, la radioterapia y la resección quirúrgica del tumor. (Klement, 2017)

Estos tratamientos generalmente tienen efectos secundarios negativos e incluso se relacionan con alteraciones en la evolución del cuadro clínico y pronóstico del paciente: hemorragias, coagulopatías, hipertensión arterial, alteraciones gastrointestinales o inmunosupresión (Instituto Nacional del Cáncer, 2019). La DC se podría usar como terapia coadyuvante que aumente la efectividad de las terapias mencionadas y que mejoren el pronóstico. El tratamiento nutricional que se practica actualmente a pacientes con cáncer se limita a dietas que buscan que el estado nutricional sea lo más adecuado posible, para enfrentar el tratamiento contra el cáncer; sin embargo el lograr usar los alimentos desde su funcionalidad para impactar el metabolismo tumoral como coadyuvante en el tratamiento del cáncer es una posibilidad basada en hipótesis científicas.

Por tanto se hace necesario que el nutricionista posea conocimientos y argumentos que le permitan interactuar efectivamente en el equipo interdisciplinar que trata el cáncer de un paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los posibles efectos de la dieta cetogénica en el desarrollo del tejido tumoral en pacientes con cáncer?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las enfermedades de más mortalidad en el mundo, y por lo tanto, una de las de mayor preocupación por parte de la comunidad científica y las autoridades en general, desplegando una alta inversión económica en investigaciones y tratamientos; sin embargo aproximadamente en las últimas 5 décadas no se ha tenido ningún avance significativo en el mejoramiento del pronóstico en esta patología.

Uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, es reducir, para el año 2030, las muertes ocasionadas por enfermedades no transmisibles, incluyéndose el cáncer, pudiéndose salvar al menos más de 40 millones de vidas. (Organismo Internacional de Energía Atómica, n.d.)

La nutrición es un proceso fundamental del cual depende el correcto funcionamiento de múltiples reacciones bioquímicas, por esto, la comunidad científica cree que con esta, se podría impactar positivamente un proceso metabólico bien conocido actualmente como el metabolismo tumoral. Es conocido que hablar de dieta cetogénica y cáncer es un tema de actualidad, poco a poco se ha explorado este campo y algunos estudios han mostrado resultados al respecto, por esto, para los nutricionistas se hace relevante conocer de los avances alcanzados. Realizar una búsqueda en la literatura, fundamenta científicamente en actualidad y evidencia al nutricionista, dándole luces del posible impacto de la DC en el desarrollo y metabolismo tumoral.

OBJETIVOS

Objetivo general

Compilar información que describa el posible efecto de la dieta cetogénica en el desarrollo del tejido tumoral en pacientes con cáncer.

Objetivos específicos

- Identificar el efecto de la dieta cetogénica en el metabolismo tumoral
- Identificar la incidencia de la dieta cetogénica en el desarrollo tumoral
- Describir los cambios en la composición corporal de los pacientes con cáncer sometidos a una dieta cetogénica.
- Establecer recomendaciones nutricionales basados en la evidencia para la práctica de la dieta cetogénica en pacientes con cáncer.

MARCO REFERENCIAL

Dieta Cetogénica

La dieta cetogénica tiene un alto contenido de grasa, moderado contenido de proteínas y un aporte de carbohidratos muy bajo. Los macronutrientes que la componen se distribuyen aproximadamente en 35% a 90% de grasa, 15% a 35% de proteína y 2% a 10% de carbohidratos. Esto representa que una dieta cetogénica de 2000 kcal por día, los carbohidratos aportarían de 10 a 50 gr/día, las grasas 78 a 200 gr/día y las proteínas 75 a 175 gr /día (Masood y Uppaluri, 2019)

En condiciones fisiológicas normales las células del cuerpo usan la glucosa como fuente energética. El ayuno prolongado obliga al cuerpo a producir cetonas para proveer energía a los órganos vitales, (órganos cetolíticos) como el Cerebro, Riñón, Corazón y músculo esquelético activo. (P Saz & Ortiz, 2007) Esto lleva a que el tejido adiposo libere ácidos grasos al torrente sanguíneo, los cuales son convertidos por el hígado en cuerpos cetónicos, mediante un proceso metabólico llamado cetogénesis. La cetogénesis se induce cuando el consumo de carbohidratos es menor de 50 g al día, por 2 a 4 días. (Campos, 2017).

El uso de la dieta cetogénica se restringe en pacientes con dislipidemia, enfermedad renal, esteatosis hepática y en enfermedades innatas del metabolismo en donde se presentan carencias enzimáticas relacionadas con el metabolismo de los lípidos y por lo que se limita su implementación a largo plazo. . (Giner et al., 2016)

Tipos de dietas Cetogénica

Existen diferentes tipos de dieta cetogénica en la literatura. Las modificaciones realizadas a esta dieta durante los últimos años se han hecho con el objetivo de mejorar el cumplimiento y la adaptación, aumentar la palatabilidad y disminuir los efectos secundarios. (Giner et al., 2016).

Para efectos de interpretación la distribución calórica de macronutrientes de la dieta cetogénica se basó en un valor calórico total (VCT) de 2000 kcal

Dieta cetogénica clásica

La dieta cetogénica clásica (DCC), es una dieta con alto contenido de grasas, una cantidad adecuada de proteínas y bajo contenido de glúcidos, diseñada para llegar a la cetosis imitando los procesos que ocurren metabólicamente durante el ayuno, la dieta clásica está constituida por una relación cetogénica 3:1 y 4:1, lo que quiere decir que por cada 3 o 4 gr de grasa se aportará 1 gramo de hidratos de carbono y proteínas, siendo el 90% (200 gr) de las calorías que se ingieren provenientes de los ácidos grasos de cadena larga (LTC), 8% es aportado por las proteínas (40 gr) y 2 % por los carbohidratos (10 gr), la DCC 4:1 está indicada en lactantes y niños mayores de 12 años y la DCC 3:1 se recomienda para tratar la obesidad, este tipo de dieta a mediano/largo plazo puede provocar hiperlipidemia. (Alonso, 2018)

Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media

La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (TGCM) se diferencia principalmente con la DCC por el tipo de grasas ofrecidas, esta se basa precisamente en el consumo de TGCM. Estos lípidos son metabolizados más rápidamente que los TGCL, por lo que se produce en un menor tiempo un nivel más elevado de cetosis si se entra a comparar con otras de las clasificaciones de DC. (Giner et al., 2016).

En este tipo de dieta las grasas aportan el 71% (158g) del VCT, un 19% (95 g) de carbohidratos y un 10 % (50 g) de proteínas. Dentro de esta clasificación de DC se permite mayor consumo de carbohidratos por lo que se hace más palatable para los usuarios, haciendo una mejor

adherencia al tratamiento a diferencia de la DCC; sin embargo, esta trae consigo un mayor número de efectos secundarios principalmente en el sistema digestivo tales como: diarrea, vómito y dolor abdominal, lo que limita su uso. (Lambruschini y Gutierrez, 2012)

Es así que algunos autores han propuesto, que este tipo de dieta pueda combinarse con la DCC, es decir, 41% (91g) de LTC y 30 % (67g) de TGCM, para obtener una mejor aceptación y eficacia similar a las que se espera tener con la dieta de TGCM sin mezclarse con otros lípidos. El uso de esta dieta está contraindicado en usuarios que ingieran medicamentos para tratar ciertos tipos de convulsiones (MedlinePlus, 2019) como el Valproato, pues han descrito casos de falla hepática cuando se tiene una interacción entre ambos. (Lambruschini y Gutierrez, 2012)

Dieta de Atkins modificada

Se define como Atkins “modificada” (DAM) porque esta dieta permite una libre elección de los lípidos y proteínas, pero limita los carbohidratos de forma indefinida (no solo en la fase inducción) es decir, se realizan aumentos progresivos de acuerdo a la tolerancia y aceptabilidad del paciente.

Su composición es similar a la DCC, 60-70% (133-156 g) procedentes de la grasa, un 20-30% (100-150g) de las proteínas y los carbohidratos se limitan al principio a 10 g/día (2%), aumentando de forma progresiva, después del mes a 15 g (3%) y después a 20 g/día (4%), según la tolerancia basada en el control de las crisis. (Vaccarezza et al., 2016)

Además, se ha encontrado que al combinarse esta dieta con la DCC se logra un aumento de la cetosis. Esta dieta tiene como efectos secundarios: la elevación de las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y aumento ligero de la urea.

Dieta cetogénica de bajo índice glucémico

La dieta de bajo índice glucémico, fue creada con el objetivo de mantener los niveles de glucosa en la sangre de forma estable. También se caracteriza por ser una dieta con alto contenido de grasas, además, permite un aporte de glúcidos mayor que la DCC, (con o sin TGCM) y la DAM. Se debe controlar de forma rigurosa la cantidad de carbohidratos, eligiendo los alimentos con un índice glucémico por debajo de 50, prefiriendo alimentos con alto contenido en fibra. (Giner et al., 2016)

En la dieta de bajo índice glucémico, la distribución calórica de macronutrientes es 35-40 % (78-89g) provenientes de las grasas, 15-20% (75-100g) de las proteínas y los hidratos de carbono permitidos son 40-60g/ (8-12%) día, pero teniendo en cuenta que los alimentos deben ser con un índice glucémico <50. (Alonso, 2018)

Teniendo en cuenta los anteriores tipos de dieta cetogénica mencionados, se puede afirmar que los ácidos grasos que más rápido puede llevar a la cetosis, son los triglicéridos de cadena media (TGCM), en comparación con los triglicéridos de cadena larga (TGCL) debido a que su absorción es más rápida y eficiente. Los TGCM son hidrolizados más rápido por el intestino y posteriormente llevados al hígado donde son utilizados por la ruta de la “beta-oxidación” para la producción de acetil-CoA, donde consecuentemente se formarán los cuerpos cetónicos, por tal motivo el uso de la dieta cetogénica de TGCM podría tener un mejor y más rápido desarrollo del estado cetósico. (Vaquero & Sánchez-muniz, 2008)

Efectos adversos de la dieta cetogénica

Entre los efectos adversos del uso de la dieta cetogénica, se encuentran la constipación, el reflujo gastroesofágico, astenia, adinamia, letargia, halitosis (mal aliento) náuseas, vómito, y

otros trastornos gastrointestinales. “La acidosis es el efecto más frecuente al comienzo de la dieta y durante enfermedades agudas intercurrentes.” (Rauch, 2006).

Otros efectos negativos son: Deficiencia de carnitina, dificultades en el crecimiento, cálculos renales, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, neutropenia, hipoglucemia, intolerancias alimentarias, deficiencia en minerales traza como el selenio, el cobre y el zinc e incluso puede ocasionar una cetoacidosis patológica. (Lambruschini y Gutierrez, 2012)

Aplicaciones clínicas de la dieta cetogénica

El mayor reconocimiento de la dieta cetogénica por su eficacia y éxito ha sido el tratamiento para la epilepsia, otro de los usos más notables y estudiados es para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, además se han demostrado efectos benéficos en pacientes con defectos del transportador de glucosa (GLUT) y otros trastornos metabólicos congénitos, también, disminuye la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades neurodegenerativas (alzheimer y parkinson). (Giner et al., 2016) De igual manera, pequeños estudios de casos que indican mejoría en pacientes con autismo, depresión y síndrome de ovario poliquístico, y actualmente, tiene interés como terapia adyuvante en el tratamiento en el tejido tumoral.

De igual manera, (Covarrubias et al (2013), exponen que las dietas cetogénicas, aparte de mostrar beneficios cardiovasculares, también beneficia el metabolismo de los glúcidos, ya que promueven una menor resistencia a la insulina, por lo que se determina que esta dieta podría tener efectos anticancerígenos, además Según, Pérez (2008), la dieta cetogénica, posee un efecto anticatabólico al ser una dieta alta en proteínas, se tiene un aumento de masa magra produciendo así un aumento de peso, por el restablecimiento de depósitos proteicos, por lo cual su uso estaría indicado en pacientes que presenten caquexia o síndrome constitucional como sucede comúnmente en pacientes oncológicos. (Covarrubias Gutierrez et al., 2013)

Metabolismo de la dieta cetogénica

El objetivo de la dieta cetogénica es llevar al organismo a la beta-oxidación de ácidos grasos, con la consecuente producción de Acetil-CoA, esto debido a la restricción de los carbohidratos que conlleva metabólicamente a disminuir los niveles de glucosa. Durante la digestión, las grasas son llevadas al intestino, donde por medio de los ácidos y las sales biliares son emulsificadas, formando micelas con mono y diacilglicéridos, que posteriormente se resintetizaran en triglicéridos, los cuales entrarán en la circulación entero-hepática. (Velazque, Vargas, & Angel, 2009). Para la activación de los ácidos grasos como fuente de energía deben unirse a la coenzima A en una reacción que demanda energía, para luego ser convertidos en acetil-CoA quien puede ingresar al ciclo del ácido cítrico para la formación de ATP. Con el uso de la dieta cetogénica la oxidación de los ácidos grasos aumenta, lo que genera la sobreproducción de acetil-CoA. Para que este pueda acceder al ciclo de Krebs, es necesario la disponibilidad de oxalacetato, Durante la DC el oxalacetato tiende a disminuir, de esta manera, al no estar disponible, el Acetil-Coa queda libre para transformarse en cuerpos cetonicos, ocurriendo la cetogénesis. (Sandoval, 2010)

De manera endógena también es posible llegar a la cetogénesis, por medio del tejido adiposo, en el cual se almacena ácidos grasos en forma de triglicéridos, la lipólisis del tejido graso es resultado de los periodos de estrés metabólico (Durante el ayuno y ejercicio prolongado), esta lipólisis es inhibida por la insulina y estimulada por el glucagón. (Carvajal, 2015)

Durante una alta oxidación de los ácidos grasos, el hígado produce considerables cantidades de acetoacetato que a su vez es descarboxilado para dar acetona e hidroxibutirato (β -hidroxibutirato), estas tres sustancias se les conoce como cuerpos cetónicos, a las cuales también erróneamente se les llama acetonas. (Botham & Mayes, 2019)

La presencia de cuerpos cetónicos en la sangre y la posterior eliminación por vía urinaria, son causantes de cetonemia y cetonuria. La acetona es volátil, que se elimina por vía respiratoria, por lo que la halitosis tiene un olor afrutado. Por último, bajo condiciones normales, la concentración sanguínea de cuerpos cetónicos es muy baja donde por lo normal no excede 0.3 mmol/L con respecto a glucosa que es 4 mmol/L. El propósito de la dieta cetogénica es llevar al estado fisiológico de la cetosis al organismo e inducir una cetonemia que en condiciones óptimas debería estar alrededor de 3 mmol/l. Cuando la cetonemia está por debajo de 0.5 mmol/l no se considera cetosis. (Kirkpatrick et al., 2019)

Cetosis

La cetosis es un estado fisiológico natural que resulta de un metabolismo deficiente de los carbohidratos. Este estado se da cuando las necesidades de ácidos grasos exceden la capacidad de oxidación en el ciclo de krebs, entonces en el hígado y en menor medida en los riñones, se generan los cuerpos cetónicos, y así, el organismo en vez de utilizar los glúcidos como principal fuente de energía, lo sustituye por las grasas, elevando el nivel de cetona en la sangre. (Giner et al., 2016)

Cuerpos cetónicos

Son sustratos metabólicos energéticamente eficientes sintetizados de los lípidos cuando se tiene una restricción calórica prolongada. El cerebro es un órgano cetolítico que puede usar los cuerpos cetónicos hasta cubrir el 60% de su consumo energético. Sin embargo, existen otros tejidos que no usan las grasas como sustrato energético (sistema nervioso central y las células sanguíneas). (Fox, 2017)

Hay tres tipos de cuerpos cetónicos, los cuales son: la acetona, el beta-hidroxibutirato y el acetoacetato. Este último le proporciona al organismo las energías que necesita. Lo que sucede

durante este proceso, es que el hígado descompone las grasas en glicerol y ácidos grasos, por medio de la de beta-oxidación, luego el organismo descompone esos ácidos grasos en sustancias con mucha energía llamadas cetonas, que tienen influencia en el torrente sanguíneo. (Botham & Mayes, 2019)

El exceso de Acetil-CoA se condensa hasta formar Acetoacetil-CoA, el cual a través del proceso de la hidrólisis, se forma el acetoacetato y por reacciones enzimáticas se va a convertir posteriormente en acetona y el beta-hidroxibutirato. Como el hígado no posee enzimas necesarias para su metabolización, estos son llevados a la sangre o eliminados por las vías respiratorias e urinarias, el beta-hidroxibutirato es el cuerpo cetónico liberado a la sangre para ser utilizado por varios tejidos cetolíticos del organismo como el corazón, los riñones y el cerebro. (Corbett, 2015)

Metabolitos

Los metabolitos, son cualquier sustancia que se produce durante el metabolismo, así como, también se le llama al producto que queda después de la descomposición o metabolismo, de un fármaco por parte del cuerpo. (Medline Plus, 2019)

Los metabolitos provocados por la cetosis, son acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona, debido a que el cuerpo humano metaboliza, mediante la lipólisis, los depósitos de grasa y los ácidos grasos, por medio de la beta-oxidación. Estos metabolitos son usados como precursores energéticos, generando adenosín trifosfato (ATP). (Giner et al., 2016)

En cuanto a nivel tisular y celular, los metabolitos, actúan, debido a una implicación en la reproducción celular o inhibición, que se produce por el estrés oxidativo.

Estrés oxidativo y su relación con el cáncer

Todo proceso bioquímico implica la transferencia de grupos químicos de una molécula a otra. Las reacciones de óxido reducción se encargan de mantener un equilibrio en la composición atómica de las moléculas, todo enlace químico estable debe cumplir la ley del octeto. (Maria, Vera, María, & Vera, 2010) Los radicales libres (agentes oxidativos) son los principales causantes de alteraciones en el equilibrio químico en el organismo. Las células producen agentes antioxidantes (agentes reductores) que controlan dichos radicales libres que se producen de forma endógena derivados del metabolismo celular. De manera fisiológica normal el organismo produce agentes reductores y agentes oxidativos que se complementan y equilibran; los primeros apoyados también por los antioxidantes de la dieta. (Moasser & Ai, 2015) En términos químicos, el Estrés Oxidativo, es un desbalance entre las reacciones de oxidación y las de reducción, lo que se traduce en daño celular y posteriormente en disfunción tisular. Si no hay control de este estrés se estimula la división celular en tasas no fisiológicas, llevando a las células a cometer errores en su proceso de división y posteriormente llevar al cáncer. (Allen et al., 2014)

Cáncer

El cáncer es una enfermedad originada a partir de un grupo de células epiteliales o mesenquimatosas (anormales) que no tienen un control de replicación y diferenciación; se multiplican de autónomamente, sin control y de manera irregular, ocupan localmente y a distancia otros órganos y tejidos. En la actualidad existen más de 200 diferentes tipos de cáncer dependiendo del tejido que se origina. Los más comunes son: cáncer de pulmón, mama, piel, colon y recto. (De La Garza y Juárez, 2014)

El grado de malignidad del cáncer puede variar, dependiendo de la toxicidad de sus células y particularidades biológicas. Estas células tienen la capacidad de extenderse y causar

metástasis en otros órganos y tejidos alejados. Su velocidad de crecimiento es más rápida que los procesos normales y su propagación puede darse a través del sistema linfático (diseminación linfática) o del sistema circulatorio (diseminación hemática) o por la invasión directa a otros tejidos. (De La Garza y Juárez, 2014)

El proceso que da origen al cáncer es llamado carcinogénesis, el cual es provocado por anomalías en el material genético de las células. Dichas anomalías pueden ser causadas por agentes cancerígenos como las irradiaciones (ionizantes o ultravioleta), agentes químicos (humo del tabaco, humo de leña y exposición a biomasa), agentes infecciosos (virus de papiloma humano, hepatitis B), anomalías genéticas durante el proceso de replicación del ADN. (Espinosa, Rojas, Araque, Velez, & Lopez, 2006)

Tejido tumoral

El cuerpo está conformado por células, y cada una de estas son la unidad funcional de todos los seres vivos. La composición química de las células es compleja, controlada y coordinada, con propiedades únicas como el ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico). (Anaya, 2018) No obstante, en algunas ocasiones este proceso se desordena. El material genético contenido en el ADN de una célula puede deteriorarse o alterarse produciendo mutaciones (cambios) irreversibles que perjudican el crecimiento y la división normal de la célula. Cuando esto se produce, las células no realizan el proceso de apoptosis (muerte celular) cuando deberían hacerlo y las células nuevas hacen mitosis (formación de nuevas células) cuando el cuerpo no las necesita. Estas células pueden o no parecerse a la célula que la deriva. Las células que aceleradamente se forman y se multiplican sin una guía estructural generan una masa de tejido que es lo que conocemos como tumor. (De La Garza y Juárez, 2014)

La manifestación clínica más frecuente de los tumores sólidos es una tumefacción (masa), la cual el especialista en esta área debe diferenciar de una lesión benigna (adenoma) de una maligna (carcinoma o sarcoma). En relación con lo anterior, entendemos que los tumores se dividen en malignos o benignos. Los tumores benignos tienen un crecimiento lento, no se extienden a otros tejidos y rara vez se reproducen, no suele producir metástasis ni ser una causa de muerte y al estar en contacto con otras células inhibe su multiplicación. (Lizeth Alvarado Bernal, 2015) A diferencia de estos, la modificación maligna de las células normales sucede de manera progresiva y es el resultado de la acumulación de una serie de cambios genéticos específicos que desobedecen a los mecanismos antitumorales existentes en todas las células normales. Estos mecanismos incluyen: desregulación de la transducción de señales, acumulación de mutaciones principalmente en los sistemas que controlan los procesos de división y multiplicación celular, la apoptosis y la falla en la reparación del ADN. (Rodríguez & Rivera Franco, 2018)

Los tumores malignos son de crecimiento rápido, no se detiene su crecimiento por contacto con otras células y se propagan rápido y tempranamente a otros tejidos. Morfológicamente, estas células son anaplásicas (mal diferenciadas) en grado variable, estos van desde los muy diferenciados hasta los indiferenciados. Cuanto más indiferenciadas sean las células, mayor es su malignidad y más alta su velocidad de crecimiento. (Lizeth Alvarado Bernal, 2015)

El metabolismo, es un conjunto complejo de procesos químicos que suceden en un organismo vivo, por el cual el cuerpo descompone los nutrientes, formando compuestos que las células utilizan para la obtención de la energía, y de esta forma, alimentar las funciones celulares, por medio de estos compuestos. (CIM, 2018)

El metabolismo anaeróbico, consiste en la obtención de energía por medio de la combustión de los carbohidratos cuando no hay suficiente cantidad de oxígeno -situación que se puede presentar por diferentes condiciones fisiológicas o patológicas, (ejercicio físico de alta intensidad y corta duración, y trastornos de perfusión tisular respectivamente) -y así cumplir con la demanda de energía requerida por los tejidos. Por su parte, el metabolismo aeróbico, utiliza oxígeno para producir energía a partir de carbohidratos. (CIM, 2018)

En la anaerobiosis la glucólisis ocurre en muy bajas presiones de oxígeno, generando de 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, haciéndolo muy ineficiente en términos de producción de energía; el metabolismo aeróbico, genera un total de 36 moléculas de ATP por molécula de glucosa, haciéndolo mucho más eficiente en términos de obtención de energía. (Mammoth Hunters, 2019)

Metabolismo Tumoral

En cuanto al metabolismo tumoral, las células sanas producen energía a partir de la glucosa, por medio de un proceso llamado respiración celular, pero las células tumorales fermentan más rápido la glucosa, por lo que se considera que este tipo de metabolismo puede ser una de las causas o consecuencias del cáncer, es decir las células tumorales son capaz de reprogramar el metabolismo energético y generar cambios en el metabolismo de nutrientes y dependencia a la glucólisis aerobia. (Valle y Soto, 2014)

Este último proceso mencionado, fue observado por primera vez por Otto Warburg, quien describió que las células cancerígenas utilizan la glucólisis para generar lactato; las células cancerígenas pueden utilizar otras vías metabólicas para la obtención de energía y biosíntesis de macronutrientes, tales como nucleótidos, aminoácidos y lípidos, a partir de las vías de las pentosa fosfatos, serina y triaglicerol, respectivamente. (Bórquez, Montes, & Díaz, 2018)

Serrano (2012), explica que, la parte más importante del metabolismo tumoral, es el efecto Warburg, donde muestra los avances más significativos en “la elucidación de la identidad de los transportadores implicados en la captación de glucosa”; esto significa que la célula aumenta mucho la expresión de transportadores GLUT (proteínas transportadoras de glucosa) para captar más glucosa, y en el “papel del lactato en el cáncer”, que lo lleva a actuar como una “posible molécula”, tendiente a desencadenar procesos como una neoangiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), una invasión tumoral o una regulación del metabolismo tumoral.

Valle y Soto (2014), hablando del metabolismo tumoral, explica que: “Las células tumorales reprograman su metabolismo energético para cubrir sus altas demandas biogénicas, para mantener un crecimiento rápido y descontrolado”, lo que representa un metabolismo alterado en muchos tipos de cáncer, tendientes a captar más glucosa y a aumentar la glucólisis.

Warburg observó, junto a sus colegas que el tejido tumoral exhibía niveles de respiración más bajos que el tejido renal o hepático normal; pero someténdola a glucólisis anaeróbica, se transformaron los azúcares simples en ácido láctico en ausencia de oxígeno, a un ritmo muchas veces mayor. (Jacob, Varghese, & Weil, 2019)

Posteriormente, también observaron que el tejido tumoral, mantiene tasas significativas de glucólisis, incluso en condiciones aeróbicas, mientras que los tejidos normales no lo hacen. De igual forma, se comprobó, que las células de tumorales pueden sobrevivir, no sólo en condiciones anaeróbicas que permiten la glucólisis, sino también en la respiración, y también en caso que se les prive de glucosa en condiciones aeróbicas, pero no en circunstancias que impidan la glucólisis y la respiración simultáneamente. (Jacob, Varghese, & Weil, 2019)

Desde el punto de vista energético, la glucólisis anaeróbica da como resultado una producción redox neutral de 2 ATP, mientras que la progresión a través de la fosforilación oxidativa finalmente produce 36-38 ATP por glucosa consumida. Este último proceso, predomina

en los tejidos humanos normales. La "glucólisis aeróbica", que describe Warburg, no se refiere a un proceso único, sino a una tendencia de las células cancerosas (u otras células rápidamente proliferativas), a convertir grandes cantidades de piruvato en lactato anaeróbicamente incluso en presencia de oxígeno. (Clark & Longo, 2018)

Además, la regulación tumoral de las enzimas involucradas en la gluconeogénesis, la producción de glucosa a partir de moléculas orgánicas más pequeñas que pueden conceptualizarse en términos generales como "glucólisis inversa", proporciona un mecanismo importante para mantener los grupos de glucosa. En principio, la "glucólisis inversa" puede ser particularmente relevante en áreas del cuerpo que están mal perfundidas y, por lo tanto, son menos capaces de eliminar la glucosa del torrente sanguíneo. También, cabe anotar, que un tumor requiere no solo energía, sino todos los componentes básicos necesarios para el crecimiento. (Jacob, Varghese, & Weil, 2019)

Para DeBerardinis y Thompson (2008), el objetivo de investigar el metabolismo tumoral, es conocer las diferencias entre los tumores y el tejido normal, y así obtener un beneficio diagnóstico y terapéutico. Los avances significativos que se obtengan en este sentido, revelan objetivos metabólicos atractivos para el desarrollo de fármacos. Incluso en la actualidad, el metabolismo tumoral, específicamente el papel prominente del metabolismo de la glucosa, juega un papel clave en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Dependencia de glucosa de las células cancerosas

La glucólisis interviene en la descomposición enzimática de la glucosa en piruvato, que en presencia de oxígeno se convierte en acetyl-CoA y entra en el ciclo de krebs de las mitocondrias. Sin oxígeno, el piruvato se convierte sucesivamente en lactato. Las células normales asocian la producción de piruvato con la respiración mitocondrial para generar adenosin trifosfato (ATP) de una forma eficiente por medio de la fosforilación oxidativa y comúnmente se

genera bajos niveles de glucólisis y obtención de lactato. A diferencia de estas células, las células tumorales tienen un mayor consumo de glucosa incluso en presencia de oxígeno, que ocurre debido a una respiración mitocondrial defectuosa, por lo que requieren una mayor glucólisis como respuesta compensatoria. (Clark & Longo, 2018)

Numerosos estudios *in vitro* en los últimos 60 años confirman la observación del aumento en el consumo de glucosa en las células cancerosas, y además demuestran la importancia que tiene la glucosa para la supervivencia del tejido tumoral y la metástasis. Además de la glucólisis aeróbica normal, las células cancerosas han aumentado la actividad de la vía de la pentosa fosfato, la cual oxida la glucosa para producir dos moléculas del fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina reductor equivalente (NADPH) y fosfato de ribosa-5. NADPH actúa como cofactor para el sistema de glutatión. Estos sistemas de tiol son responsables de la desintoxicación manteniendo así el equilibrio redox mediante la prevención y reparación de daño oxidativo. (Allen et al., 2014)

El metabolismo de la glucosa cumple una función importante en la desintoxicación de los peróxidos a través de la formación de piruvato como la regeneración del cofactor redox NADPH. En anteriores estudios se ha demostrado que la escasez de glucosa induce a un estrés oxidativo y toxicidad en las células cancerosas humanas en relación con las células normales. (Allen et al., 2014)

Estado Nutricional y Cáncer

Los pacientes con cáncer pueden presentar desnutrición debido al aumento de las necesidades metabólicas, la falta de apetito, ingesta insuficiente y la pérdida de nutrientes. La forma de expresión máxima de la desnutrición es la caquexia tumoral, a la cual se le asocia

directa o indirectamente la muerte de $\frac{1}{4}$ de los pacientes diagnosticados con cáncer. (Cáceres Lavernia, Neninger Vinageras, Menéndez Alfonso, & Barreto Penié, 2016)

La desnutrición que presentan la mayoría de los pacientes con cáncer es debida a los efectos locales del tumor, reflejándose más tempranamente en pacientes diagnosticados con canceres del tubo digestivo, debido a la obstrucción en algún sitio del tubo digestivo, ocasionando efectos como disfagia, vomito, dolor abdominal e incluso obstrucción intestinal. (Peña, n.d.)

Existen dos causas a las que puede deberse la desnutrición en la enfermedad del cáncer:

1. Malnutrición energética: bajo aporte energético y de nutrientes en inanición crónica. Esto podría estar relacionado con anorexia por episodios de depresión, limitaciones para la deglución lo que impide la ingesta, alteraciones en la absorción y digestión asociado a medicamentos citostáticos. En estos pacientes el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es nula.
2. Malnutrición energética mixta: está a menudo se presenta en situaciones donde se ve aumentado el catabolismo, como en infecciones, episodios de fiebre o cuando son sometidos a intervenciones quirúrgicas. Además, existen variantes tumorales de actividad biológica intensa. En estas condiciones hay un aumento de SIRS compensada intensa o sin él. (Cáceres Lavernia, Neninger Vinageras, Menéndez Alfonso, & Barreto Penié, 2016)

Caquexia

Es definida la Caquexia como una pérdida acelerada de peso en especial de masa magra, así como por anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión, siendo una complicación frecuente en pacientes con cáncer. (Cardona, 2006) Varias alteraciones en el metabolismo que se relacionan con el tumor, teniendo como consecuencias el síndrome caquexia, las cuales son:

- Hipermetabolismo

El cáncer provoca un hipermetabolismo que se define como la elevación en el gasto energético basal, la cual es una de las características principales de la caquexia relacionada con el cáncer, y que a la vez, es causa directa de la pérdida de peso. Aunque algunos datos se contradicen sobre el gasto energético en los pacientes con tumores malignos, parece existir un desequilibrio entre el aporte energético que se consume y el gasto, siendo el aporte inadecuado para alcanzar los requerimientos del organismo. (Montesa, Cobo y Benavides, s.f.)

- Metabolismo de los hidratos de carbono

El mayor número de los tumores sólidos producen lactato en una buena proporción, el cual proviene de la glucólisis anaerobia, que luego se transforma en glucosa, por medio del ciclo de Cori. La gluconeogénesis es producida en el hígado, siendo ineficaz desde el punto de vista energético, por lo que es una causa para que se desarrolle la caquexia.(Cardona, 2006)

- Metabolismo de los lípidos

Las grasas son el 90% de las reservas de energía de una persona adulta. Es común que los pacientes tengan pérdida de tejido adiposo, debido a la caquexia cancerosa, donde se presenta un aumento del recambio de glicerol y ácidos grasos, como consecuencia del catabolismo de los

triglicéridos o lipólisis, de igual forma que por la disminución de la lipogénesis. La lipólisis es importante en la pérdida de tejido adiposo. Los lípidos no solo se utilizan para el cubrimiento de las demandas energéticas secundarias al tumor, también los ácidos grasos pueden ser usados, de forma directa, por el mismo. Tales alteraciones durante el metabolismo de los lípidos, producen una disminución del tejido graso que favorece a la caquexia, siendo más importante cuando se asocia a la anorexia. (Montesa, Cobo y Benavides, s.f.)

En la actualidad se han realizado diversos estudios sobre la posible utilización de la dieta cetogénica como terapia coadyuvante para el cáncer, esta dieta, aumenta la sensibilidad y susceptibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia y la radiación, tal como lo explica (Wilford, n.d.), el hecho de activar el receptor de la insulina y en las células cancerosas, los lleva a que solucionen, de una forma más fácil, los daños que causan la quimioterapia y la radioterapia. Hay que tener en cuenta, que la radioterapia produce la interacción con las moléculas de agua, tanto adentro como alrededor de las células cancerosas, lo que crea radicales libres que atacan estas células malignas, provocando daños al ADN. Al restringir la glucosa por medio de la dieta cetogénica, se toma ventaja de esta incapacidad al contrarrestar los daños que causan los radicales libres, que hacen que la radiación sea más efectiva.

DISEÑO METODOLÓGICO

El estudio realizado pertenece al tipo: revisión literaria narrativa. Para su realización se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda de artículos publicados en Bases de datos, a las cuales se tuvo acceso: Science Direct, Google Academic, PubMed, Scielo, Springer Journals, Medline, y a su vez se realizaron búsquedas en páginas Web de Instituciones y entidades nacionales e internacionales como el Ministerio de salud y protección social de Colombia (MinSalud), Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

La selección de los artículos fue con base en los siguientes criterios de inclusión : Estudios de caso, de Cohorte, casos y controles , revisiones bibliográficas y narrativas, estudios observacionales a largo plazo, guías de práctica clínica, artículos científicos, artículos de revista con intervenciones en humanos y animales (in –vivo), artículos en español e inglés, artículos publicados en los últimos 5 años; para la búsqueda de los artículos se utilizaron las siguientes palabras clave, escogidas según la terminología Mesh: Metabolismo tumoral, (tumor metabolism), Dieta cetogenica (Ketogenic diet), Cancer, Dieta baja en carbohidratos (Low-Carbohydrate Diet), terapia dietética (Therapy, Diet). Los criterios de exclusión fueron: solo abstract, artículos que estén por fuera de la ventana temporal, idiomas diferentes al español e inglés.

Para la Revisión literaria fueron usados 39 Documentos de fuentes fiables entre los que se encuentran 16 artículos de revista, 10 Estudios de caso y controles y 11 artículos de revisión, 1 libro, 1 guía de práctica clínica. Para la sistematización de los artículos y documentos seleccionados, se diseñó una herramienta en Excel que sirvió de inventario y permitió la categorización de la información encontrada en los ejes temáticos: Metabolismo – Alimentación, Metabolismo- dieta cetogénica, crecimiento tumoral y dieta cetogénica.

La intención de la búsqueda de los artículos se basó en la obtención de información acerca de cuáles son los posibles efectos de una dieta cetogénica como terapia complementario en el tratamiento del cáncer.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se analizaron 39 artículos relacionados con dieta cetogénica, metabolismo y crecimiento tumoral, se incluyeron 27 artículos que abarcaban los criterios de inclusión, 12 artículos fueron excluidos, de acuerdo a los criterios de exclusión planteados

Dieta cetogénica y metabolismo tumoral.

Como se mencionó anteriormente el tejido tumoral necesita altas cantidades de glucosa para la producción de su energía dado la naturaleza anaeróbica de su metabolismo; si hay una disminución de la glucosa sanguínea la captación de glucosa por parte del tejido tumoral disminuiría, por eso se ha relacionado la dieta cetogénica, como una posible terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer debido al poco contenido de carbohidratos. Meidenbauer et al (2015) creó un indicador para medir la glucemia y cetonemia, con el fin de llevar un control metabólico de tumores cerebrales. Uno de los estudios en los cuales se aplicó este indicador fue en dos pacientes pediátricos: uno con diagnóstico de astrocitoma anaplásico y otro con astrocitoma cerebeloso, ambos pacientes fueron sometidos a una dieta cetogénica durante ocho semanas, el paciente con astrocitoma anaplásico que no respondió a la quimioterapia previa, al final del tratamiento con la DC, presentó una reducción del 21,7% en la captación tumoral de glucosa. El paciente con astrocitoma cerebeloso recibió quimioterapia estándar concomitante con la dieta cetogénica, en este caso la captación de glucosa en el sitio del tumor en este paciente se redujo en un 21,8%.(Meidenbauer, Mukherjee, & Seyfried, 2015). Considerando lo anterior es posible que la captación de glucosa del tumor del segundo paciente hubiera tenido una reducción similar sin quimioterapia concomitante como en el caso del primer paciente.

En otro estudio de caso realizado en un hombre de 38 años de edad con glioblastoma multiforme, con déficit de vitamina D, niveles altos de insulina y triglicéridos, fue intervenido

con una terapia dietética cetogénica y un estándar de atención médico (resección tumoral, suplementación de vitaminas y minerales, radioterapia, quimioterapia con temozolomida, metformina y terapia de oxígeno hiperbárico). Durante el seguimiento que tuvo una duración de 24 meses se fue aumentando progresivamente las calorías de la dieta cetogénica para cubrir sus requerimientos. Después del tratamiento quirúrgico, se observó una menor invasión de las células tumorales y vasos sanguíneos hialinizados, a partir de los 9 meses se observó un 19% de reducción de peso en el paciente, a su vez mostraron niveles reducidos de glucosa en sangre y niveles elevados de cetonas en orina, con evidencia de actividad metabólica reducida, los niveles de insulina, triglicéridos y vitamina D se estabilizaron. (Elsakka et al., 2018). En este estudio no se refiere si el paciente tiene sobrepeso u obesidad, de ser así, este porcentaje de pérdida no representa riesgo de malnutrición.

En otro estudio se evaluó el uso de la suplementación de cetonas en ratones que fueron inducidos a desarrollar cáncer por medio de la implantación de Aproximadamente 1 millón de células VM-M3 (células altamente metastásicas) Los ratones fueron alimentados con una dieta estándar suplementada con 1, 3-butanodiol (BD) o un éster de cetona (KE), que se metaboliza a cuerpos cetónicos β HB y acetoacetato. Los resultados obtenidos determinaron que la suplementación dietética con cetonas más BD y KE aumentó la supervivencia en ratones VM-M3, con cáncer metastásico sistémico en 51 y 69%, respectivamente ($p < 0.05$). La administración de cetonas provocó efectos anticancerígenos in vitro e in vivo independientemente de los niveles de glucosa o la restricción calórica.

En una revisión de la literatura realizada por Oliveira y colaboradores (2018) se evaluaron los efectos de una dieta cetogénica en pacientes con cáncer, analizaron 14 estudios, de los cuales 9 brindaron resultados sobre el efecto de la DC en el metabolismo tumoral, de los 9 artículos, 2 informaron efectos negativos, 2 mostraron resultados no muy específicos entre los

pacientes y los otros 5 estudios mostraron efectos positivos en el metabolismo tumoral y determinaron que la DC es segura y viable. El efecto positivo se evidenció por la reducción del lactato del tejido tumoral lo cual puede obedecer a la disminución del aporte de glucosa. (Oliveira et al. 2018) parte del lactato producido por el metabolismo tumoral es dirigido fuera de la célula, provocando un ambiente extracelular ácido, lo que puede beneficiar el crecimiento del tumor. Al disminuir la producción de lactato por medio de la DC, disminuye el ácido extracelular lo que deja vulnerable el desarrollo y crecimiento del tumor.

Las dietas cetogénicas son posiblemente una terapia adyuvante que podría ser explorada para conocer las diferencias metabólicas entre las células tumorales y las células normales, mejorando los resultados terapéuticos al actuar selectivamente en las células cancerosas, esta propuesta realizada por Allen y colaboradores (2014) relaciona el aumento del estrés oxidativo en las células cancerosas con la dieta. Las células tumorales siempre tendrán el objetivo de proliferar, logrando incluso compararse con la actividad metabólica de una bacteria donde su principal objetivo es seguir replicándose. Para llevar este proceso, las células tumorales son capaces de adecuar el ambiente extra e intracelular con el fin de llevar a cabo su propósito de propagación. El estrés oxidativo provocado por la glucólisis anaeróbica va generar mayor impacto a nivel extracelular, lo que beneficiará el desarrollo de las células tumorales por una posible disminución de la actividad de células inmunitarias que no podrían entrar en contacto con él. Allen (2014) refiere por el contrario que el uso de la dieta cetogénica aumenta el estrés oxidativo al interior de las células cancerosas, limitando el desarrollo tumoral. Como se mencionó en el marco referencial las células tumorales tienen mayor dependencia a glucosa, la cual promueve su crecimiento y resistencia a las terapias actuales. (Woolf & Scheck, 2015). El metabolismo de los lípidos activado por la dieta cetogénica, obliga a las células a obtener la

energía del metabolismo mitocondrial por la beta oxidación, (Allen et al., 2014) las células tumorales no pueden usar los ácidos grasos como fuente de energía.

Los datos del efecto antitumoral de la dieta cetogénica, se basan en su mayor parte en estudio de casos con pequeñas muestras lo que puede limitar la veracidad de la información, esto lo reafirma Kofler y colaboradores (2018) donde refieren que numerosos estudios proporcionan evidencia de un efecto antitumoral por parte de la DC, aunque la evidencia se basan principalmente en informes de casos únicos y una serie de estudios clínicos con un número pequeño de pacientes, diseños de estudios heterogéneos, cumplimiento deficiente de la dieta, regímenes no comparables o sin orientación y dietética no estandarizada. (Kofler, 2018) La aplicación de una DC adyuvante para pacientes con cáncer se sustenta teóricamente por su fundamento metabólico, que puede tener un efecto antitumoral

Dieta cetogénica y desarrollo tumoral

Todo crecimiento tisular requiere de sustratos energéticos y estructurales; es el caso del tumor en crecimiento cuya única fuente de energía proviene del lactato producido a partir de la glucosa en la glucólisis anaeróbica. Así como el crecimiento de un organismo como el feto o un niño requieren de energía, el tejido tumoral también requiere de un sustrato para su desarrollo, por lo cual se ha pensado que privar de sustratos al tumor podría influir en su crecimiento. Aggarwal y colaboradores (2019) realizaron un estudio en ratones, los cuales fueron expuestos a un cáncer anaplásico de tiroides (la línea tumoral 8505C) y posteriormente divididos aleatoriamente en cuatro grupos de 6 ratones, al grupo 1 se le suministró una dieta estándar, el grupo 2 se le suministró una dieta cetogénica, al grupo 3 se le suministró una dieta estándar con 40 mL de N-acetil-cisteína (NAC) y al grupo 4 se le suministró una dieta cetogénica con N-acetilcisteína. Los resultados obtenidos con relación al crecimiento tumoral fueron percibidos en

el grupo donde se utilizó la dieta cetogénica acompañada de N-acetil-cisteína, donde se retrasó significativamente el crecimiento del tumor, en comparación con el grupo que se utilizó una dieta estándar, 2 de los 6 ratones (33%) del grupo de DC y NAC mostraron un tumor no viable durante la quinta semana. (Aggarwal, Yuan, Barletta, Lorch, & Nehs, 2019).

En otro estudio en animales, realizado por Poff y colaboradores (2015) implantaron 1 millón de células tumorales VM-M3 en el flanco abdominal lateral de ratones machos, lugar de rápida y sistémica metástasis, los ratones fueron asignados aleatoriamente a un grupo de estudio para recibir las respectivas dietas. Los animales de control recibieron una dieta estándar para roedores con un porcentaje calórico 18% grasas, 24% proteínas y 58% carbohidratos; los ratones con DC recibieron una suplementación con oxígeno hiperbárico concurrente, la dieta cetogénica estaba personalizada con un 77,1% de grasas, 22,4% de proteína y 0,5% de y el otro grupo de ratones recibió una dieta cetogénica mezclada con ester de cetonas al 10% y el último grupo recibió triple tratamiento con DC, oxígeno hiperbárico concurrente y ester de cetonas. Los resultados mostraron una tendencia a la reducción del crecimiento tumoral en el grupo que recibió triple tratamiento, este grupo mostró menor carga tumoral que lo ratones con solo DC y DC y ester de cetonas, a su vez una presentaron una menor diseminación metastásica al cerebro, pulmones, hígado, riñones, tejido adiposo en comparación con los ratones de control. (Poff, Ward, Seyfried, Arnold, & D'Agostino, 2015)

Branca (2015) estuvieron estudiando el comportamiento de una dieta cetogénica estricta y altas dosis de vitamina D3 (10.000 UI cada dos días) , en una paciente de 66 años de edad diagnosticada con adenocarcinoma infiltrante en el seno derecho, los resultados del departamento oncológico describieron negatividad para la expresión HER2 (Receptor del factor de crecimiento humano-epidérmico) y un aumento en la positividad en los receptores de progesterona, el informe de la intervención describió una disminución de la masa tumoral y sorprendentemente presentó

una ausencia de invasión peritumoral vascular, hemática/linfática. (Branca, Pacini, & Ruggiero, 2015)

Durante los últimos años se ha planteado que la DC probablemente puede tener un efecto metabólico favorable para la inhibición del crecimiento y desarrollo del tejido tumoral, la mayoría de los estudios analizados durante las últimas décadas han utilizado la dieta cetogénica en combinación con terapias estándar como la radioterapia y quimioterapia para mejorar los efectos antitumorales. (Weber et al., 2019) Aun así existen estudios que desavalan el uso de la dieta cetogénica como es el caso de la revisión sistemática realizada por Erickson y colaboradores (2017), donde se analizaron 15 artículos en los que se usó la dieta cetogénica artificial y oral como tratamiento en el cáncer, en los estudios encontrados por los investigadores un 53,3% reportó resultados no favorables en el uso de la dieta cetogénica como tratamiento para el cáncer, no evidenciándose cambios en el metabolismo y desarrollo tumoral; solo 20% de los estudios mostraron un efecto metabólico positivo destacándose menor captación de glucosa por parte de las células tumorales y menor desarrollo del tejido tumoral, y un 26,6% encontraron efectos positivos sobre la composición corporal resaltando la pérdida de masa grasa y conservando la masa magra. (Erickson, Boscheri, Linke, & Huebner, 2017).

Santos y colaboradores (2018) realizaron un estudio en 32 pacientes donde utilizaron una combinación de dieta cetogénica con alcohol perílico (POH), un monoterpene hidroxilado no tóxico, natural, que presenta citotoxicidad contra las células de glioma resistentes a la temozolomida, los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno con dieta cetogénica (n:17) y otro con una dieta estándar (n:15), solo 17 pacientes lograron terminar el estudio, 9 pacientes del grupo DC y 8 pacientes en el grupo control, y el resto de pacientes desertaron del estudio 3 por falta de adherencia a la dieta y 12 pacientes fallecieron durante el tratamiento. Los resultados mostraron que después de tres meses de adherencia al tratamiento de la dieta cetogénica se

observó que había reducción del tamaño del tumor y el edema peritumoral, estabilidad neurológica y la mejora general de la condición, la enfermedad progreso solo en 11,1% (1/9) pacientes con un aumento del tamaño del tumor y en cuanto a los pacientes con la dieta control se observó que la enfermedad progreso en el 50% de los pacientes (Santos et al., 2018)

Cambios en la composición corporal de los pacientes con cáncer sometidos a una dieta cetogénica.

Cambios en la composición corporal de los pacientes con cáncer sometidos a una dieta cetogénica.

La composición corporal tiene un papel fundamental en la supervivencia de los pacientes con cáncer, ya que de esta depende en gran medida, la disminución de complicaciones y un aumento en la calidad de vida. La dieta cetogénica se ha involucrado a lo largo de los años como terapia para la reducción de peso corporal, lográndose evidenciar disminución de la masa grasa, y manteniéndose de manera adecuada la masa magra, por ende, la dieta cetogénica se podría considerar un método eficaz para luchar contra la caquexia tumoral.

En un estudio realizado por Klement y Sweeney (2016) analizaron 6 pacientes que realizaron DC durante radioterapia, a los cuales se les evaluó el peso y la composición corporal al inicio de la investigación y posteriormente en intervalos regulares. La pérdida de peso se produjo en todos los pacientes durante la radioterapia y DC combinada, pero los cambios sólo fueron significativos en 2 pacientes. Se logró estimar que la pérdida de masa corporal se componía principalmente de masa grasa, la cual disminuyó de manera relevante en 3 pacientes. Por el contrario, la masa libre de grasa no cambió de forma significativa, pero aumentó en relación con el peso corporal en 3 pacientes. No se observaron cambios significativos en el agua extracelular y agua corporal total. (Klement & Sweeney, 2016)

Asimismo, en otro estudio realizado en este mismo año, por Jordina Casademunt, se analizaron 2 pacientes, uno de 28 años diagnosticado con adenocarcinoma en la cabeza del páncreas avanzado, y el otro de 82 años con melanoma con mutación del gen BRAF v600, se encontró que en el primer paciente mejoró su fuerza muscular y alcanzó un peso estable reduciendo el porcentaje de grasa (de 29,5% a 27,9%) y ganando músculo esquelético (incremento de 1,5 kg respecto al inicio del tratamiento); el segundo paciente no mostró cambios significativos. (Casademunt, 2019)

En estas investigaciones se puede observar que la DC no tendría una influencia en la masa libre de grasa, por lo cual no pondría en peligro la composición corporal de los pacientes que deciden practicarla, sin embargo, cabe resaltar que no son estudios con muestras significativas, por lo que no se podrían hacer conclusiones relevantes.

Por otra parte, los efectos de la dieta cetogénica como terapia complementaria en el tratamiento de los pacientes con cáncer dependen en gran medida, del tipo o ubicación del tumor, es así como en un estudio de cohorte realizado por Klement y colaboradores (2019) se pudo evidenciar que pacientes con cáncer rectal y de mama perdieron tejido adiposo pero lograron conservar la masa magra, sin embargo, en pacientes con cáncer de cabeza, cuello y mama perdieron masa significativamente, tanto masa grasa como masa libre de grasa. .

En un estudio piloto realizado por Rieger y colaboradores (2014), con una muestra de 20 pacientes con glioblastoma recurrente tratados con radioterapia, a los cuales se les administró una dieta cetogénica, además, se les proporcionó yogures fermentados y aceites vegetales. El tratamiento tuvo una duración de 5 semanas, en el que se pudo observar una pérdida promedio de 2.2% de peso durante la dieta.

A pesar de que en todas las investigaciones estudiadas se evidencia la pérdida de peso, esta no es una consecuencia de la dieta cetogénica sino que es una característica propia de la

enfermedad cancerígena. Por lo tanto, la composición corporal no se vería afectada de manera negativa por empezar un tratamiento con DC, sino que por el contrario, ésta podría mantener o mejorar el estado nutricional de los pacientes.

Recomendaciones

No se evidenciaron recomendaciones puntuales con respecto a la aplicación de la dieta cetogénica en pacientes con cáncer, por lo cual se acudió a La Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) la cual regula la nutrición clínica y el metabolismo. Esta sociedad es quien da las recomendaciones nutricionales a cada patología con evidencia científica. (Arends et al., 2017) Se tomaron recomendaciones de las ESPEN para pacientes con cáncer que se ajustaran a una dieta cetogénica los cuales fueron:

- Cribado Nutricional: Todo paciente que vaya a ser sometido a una dieta génica debe ser evaluado por un nutricionista dietista para determinar la indicación y finalidad, debido a que la DC está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y esteatosis hepática. (Evidencia Baja)
- Ingesta proteica superior a 1.2 g/Kg/día y de ser posible, hasta 1.5 G/kg /día, respaldando que una ingesta elevada de proteína, promueve el anabolismo de las proteínas musculares en pacientes con cáncer, especialmente si hay inactividad e inflamación sistémica. Se sabe que la vejez, la inactividad y la inflamación sistémica inducen “resistencia anabólica”; es decir, la disminución de la respuesta a la síntesis de las proteínas. (Evidencia Moderada)
- Suministrar vitaminas y minerales en cantidades iguales a las dosis recomendadas en la RIEN de acuerdo a la edad y sexo y desaconsejar el uso de micronutrientes en dosis altas con ausencia de deficiencias específicas. (Evidencia moderada)

CONCLUSIONES

- La DC como terapia coadyuvante podría impactar el metabolismo tumoral reduciendo su captación de glucosa y disminuyendo la producción de lactato y podría inhibir su crecimiento.
- La dieta cetogénica inhibe la proteólisis y activa la lipólisis lo que se traduce en cambios positivos en la composición corporal.
- No existe un consenso internacional oficial que defina los parámetros para la programación de la DC, lo que dificulta su implementación.
- La DC supone una modificación muy seria en el metabolismo del individuo, por lo tanto debe tener una clara indicación y/o finalidad, no debe realizarse sin el control de un Nutricionista Dietista con conocimientos y formación adecuada.
- En la mayoría de los artículos encontrados se evidenció efectos positivos de la DC en el tejido tumoral, pero aun así no cuentan con la rigurosidad y grado de evidencia que sustenten su aplicabilidad en dichos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, A., Yuan, Z., Barletta, J. A., Lorch, J. H., & Nehs, M. A. (2019). Ketogenic diet combined with antioxidant N-acetylcysteine inhibits tumor growth in a mouse model of anaplastic thyroid cancer. *Surgery*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.042>
- Aibar, S., Celano, C., & Chambi, M. C. (2004). Manual de Enfermería Oncológica. Instituto Nacional Del Cancer, 7–71. <https://doi.org/10.1109/TMECH.2009.2032179>
- Allen, B. G., Bhatia, S. K., Anderson, C. M., Eichenberger-Gilmore, J. M., Sibenaller, Z. A., Mapuskar, K. A., ... Fath, M. A. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*, 2(1), 963–970. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>
- Alvaro Montesa Pino; Manuel Cobo Dols; Manuel Benavides Orgaz. (n.d.). Causas relacionadas con el tumor.
- Anaya, J. (2018). ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LOS ÁCIDOS NUCLÉICOS.
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Bórquez, J. C., Montes, N., & Díaz, E. (2018). Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. *Revista Médica de Chile*, 146(6), 762–769. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000600762>
- Botham, K. M., & Mayes, P. A. (2019). Oxidación de ácidos grasos: la cetogénesis. In V. W. Rodwell, D. A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kennelly, & P. A. Weil (Eds.), Harper

- Bioquímica ilustrada, 31e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166751104>
- Bozzetti, F., & Zupec-Kania, B. (2016). Toward a cancer-specific diet. *Clinical Nutrition*, 35(5), 1188–1195. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.013>
- Branca, J. J. V., Pacini, S., & Ruggiero, M. (2015). Effects of pre-surgical Vitamin D supplementation and ketogenic diet in a patient with recurrent breast cancer. *Anticancer Research*, 35(10), 5525–5532.
- Branco, A., et al. (2016). Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol. 46. Issue 3. pp. 285-298.
- Cáceres Lavernia, H., Neninger Vinageras, E., Menéndez Alfonso, Y., & Barreto Penié, J. (2016). Intervención nutricional en el paciente con cáncer. *Revista Cubana de Medicina*, 55(1), 59–73.
- Campos, M. G. (2017). Tumores Cerebrales Asociados a Epilepsia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.008>
- Cardona, D. (2006). Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa, 21, 17–26.
- Carvajal, C. C. (2015). TEJIDO ADIPOSO, OBESIDAD E INSULINO RESISTENCIA, 32(2).
- Casademunt, J. (2019). Dieta cetogénica en oncología : Serie de 2 casos en páncreas y melanoma , con resultado diferente Ketogenic diet in oncology : Series of 2 cases in pancreas and melanoma , with different results Introducción El objetivo del seguimiento nutricional durante el tratamiento oncológico debe ser, 598–607. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3013>
- Clark, J. W., & Longo, D. L. (2018). Biología de la célula cancerosa. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios*

- de Medicina Interna, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161977368>
- Corbett, S. A. (2015). Respuesta sistémica a la lesión y apoyo metabólico. In F. C. Brunnicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Principios de cirugía*, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1119709042>
- Covarrubias Gutierrez, P., Aburto Galvan, M., & Samano Orozco, L. F. (2013). Dietas cetogenicas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 33(2), 98–111. <https://doi.org/10.12873/332cetogenicas>
- De La Garza Salazar, J. y Juárez Sánchez, P. (2014). *El cáncer*. Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León.
- Elsakka, A. M. A., Bary, M. A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2018). Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Frontiers in Nutrition*, 5(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>
- Erickson, N., Boscheri, A., Linke, B., & Huebner, J. (2017). Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Medical Oncology*, 34(5), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0930-5>
- Espinosa, M. T., Rojas, M. P., Araque, A., Velez, M., & Lopez, J. M. (2006). *MANUAL DE AGENTES CARCINÓGENOS DE LOS GRUPOS 1 Y 2A DE LA IARC, DE INTERÉS OCUPACIONAL PARA COLOMBIA*.
- Fox, S. I. (2017). Composición química del cuerpo. In *Fisiología humana*, 14e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1157756104>

Fundación H.A Barceló. (2016). Cetogénesis y cetolisis. Módulo 16. Lección 2.1. Primer año.

Bioquímica. Licenciatura en Nutrición. Facultad de Medicina. Buenos Aires.

Giner, C., Villaroya, E., Castillo, N., Faria, A., Alcolea, B., Peñas, J., ... Leguina, D. (2016).

MANUAL para la práctica de la DIETA CETOGÉNICA. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Retrieved from

https://www.senpe.com/documentacion/grupos/estandarizacion/manual_dieta_cetogenica.pdf

Iborra Rodríguez, F.J. (2014). ¿Es el cáncer una enfermedad metabólica? Reencuentro de Otto

Warburg con Theodore Boberi un siglo después. Centro Nacional de Biotecnología.

Universidad de Valencia. Valencia.

Instituto Nacional del cáncer. (2019). Estadísticas del cáncer. Recuperado de

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

Jacob, M., Varghese, J., & Weil, P. A. (2019). Cáncer: una visión general. In V. W. Rodwell, D.

A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kennelly, & P. A. Weil (Eds.), Harper Bioquímica

ilustrada, 31e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from

<http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166873135>

Kirkpatrick, C. F., Bolick, J. P., Kris-Etherton, P. M., Sikand, G., Aspry, K. E., Soffer, D. E., ...

Maki, K. C. (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the

effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement

from the Nati. *Journal of Clinical Lipidology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>

- Klement, R. J. (2017). Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Medical Oncology*, 34(8), 1–15.
<https://doi.org/10.1007/s12032-017-0991-5>
- Klement, R. J., Schäfer, G., & Sweeney, R. A. (2019). A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, (xxxx).
<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.03.007>
- Klement, R. J., & Sweeney, R. A. (2016). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Research Notes*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1959-9>
- Kofler, D. D. W. S. A.-G. B. (2018). Ketogenic diet in cancer therapy, 10, 7–8.
<https://doi.org/10.1007/s12032>
- Lambruschini Ferri N, G. S. A. (2012). Dieta cetogénica. Aspectos clínicos Aplicación dietética.
- Laura Alonso Ruiz. (2018). DIETA CETOGÉNICA COMO TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA.
- Lizeth Alvarado Bernal, Y. (2015). Características morfológicas y funcionales. In P. F. Valencia Mayoral & J. Ancer Rodríguez (Eds.), *Patología*. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from
<http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120483833>
- López, N. (2011). Dieta cetogénica. *Revista Gastrohnutp*. Vol. 13. Núm. 2. pp. S11-S19. Universidad del Valle. Santiago de Cali.
- Maria, L., Vera, I., María, L., & Vera, I. (2010). QUÍMICA GENERAL: Capítulo IV: Enlaces químicos, (03783).

- MedlinePlus. (2019). Ácido valproico. Retrieved from <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682412-es.html>
- Meidenbauer, J. J., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2015). The glucose ketone index calculator: A simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. *Nutrition and Metabolism*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0009-2>
- Moasser, M. M., & Ai, W. Z. (2015). Neoplasia. In G. D. Hammer & S. J. McPhee (Eds.), *Fisiopatología de la enfermedad*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166891849>
- Oliveira, C. L. P., Mattingly, S., Schirmacher, R., Sawyer, M. B., Fine, E. J., & Prado, C. M. (2018). A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(4), 668–688. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.02.003>
- Ópez, N. A. L. (2011). Dieta cetogénica, (Dc), 11–19.
- Organismo Internacional de Energía Atómica. (n.d). Programa de Acción para la Terapia contra el Cáncer (PACT). Recuperado de <https://www.iaea.org/es/servicios/programa-de-accion-para-la-terapia-contr-el-cancer-pact>
- P Saz, P., & Ortiz, L. (2007). Fisiología Y Bioquímica En El Ayuno. *Medicina Naturista*, 1(2), 10–19. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/2223818.pdf>
- Peña, G. M. (n.d.). Dieta y cáncer.
- Pérez Guisado, J. (2008). Las dietas cetogénicas: beneficios adicionales a la pérdida de peso y efectos secundarios infundados. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. Vol.58. Núm. 4. Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba.

- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), e609–e616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
- Poff, A. M., Ward, N., Seyfried, T. N., Arnold, P., & D'Agostino, D. P. (2015). Non-toxic metabolic management of metastatic cancer in VM mice: Novel combination of ketogenic diet, ketone supplementation, and hyperbaric oxygen therapy. *PLoS ONE*, 10(6), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127407>
- Ralph J. DeBerardinis; Craig B. Thompson. (2012). Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? NIH. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Rauch Ávila, E. (2006). La dieta cetogénica. *Trabajos de Revisión. Revista Chilena de Epilepsia*. Año 7. Núm. 1. pp. 25-33. Santiago de Chile.
- Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., ... Steinbach, J. P. (2014). ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology*, 45(6), 1843–1852. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>
- Rodríguez, E. L., & Rivera Franco, M. M. (2018). Neoplasias gastrointestinales: patología molecular. In N. Méndez-Sánchez (Ed.), *Gastroenterología*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1151652721>
- Sandoval, G. C. (2010). *Revista de Educación Bioquímica* 2010 (Vol. 29).
- Santos, J. G., Da Cruz, W. M. S., Schönthal, A. H., Salazar, M. D. alincour., Fontes, C. A. P., Quirico-Santos, T., & Da Fonseca, C. O. (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncology Letters*, 15(1), 1263–1270. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7362>

- Serrano, J.J. (2012). Metabolismo y cáncer. Licenciatura en Biología. Encuentros en la Biología. Vol. 5. Núm. 138-139. pp. 35-36. Universidad de Málaga. Málaga.
- Seyfried, T., et al. (2009). Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. *Cancer Journal*. Vol. 5.
- Schmidt, M., et al. (2011). Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition and Metabolism*. Vol. 8. Issue 54. Wuerzburg.
- Tan Shallaby, J. (2017). Ketogenic Diets and Cancer: Emerging Evidence. *Federal Practitioner*. Vol. 34. Suppl. 1. pp. 37S-42S.
- Triana, B. E. G., Bernabeu, A. S., & García, L. S. (2013). El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, 12(2), 187–196.
- Vaccarezza, M., Agostinho, A., Julia Alberti, M., Argumedo, L., Armeno, M., Blanco, V., ... Panico, L. (2016). Consenso nacional de dieta Atkins modificada. *Revista de Neurologia*, 62(8), 371–376. <https://doi.org/10.33588/rn.6208.2015447>
- Valle Mendiola, A. y Soto Cruz, I. (2014). Metabolismo energético y cáncer. *Vertientes*. Artículo de Revisión. *Revista especializada en Ciencias de la Salud*. Vol. 17. Núm. 2. pp. 108-113. Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental Zaragoza. Zaragoza.
- Vaquero, M. P., & Sánchez-muniz, S. B. F. J. (2008). Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad, 23(3), 191–202.
- Velazque, L., Vargas, O., & Angel, M. (2009). *Metabolismo de Lípidos*.
- Wajeed Masood; Kalyan R. Uppaluri. (2019). Ketogenic Diet. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>

Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B.

(2019). Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Molecular*

Metabolism, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>

Wilford, J. (n.d.). Una guía rápida para padres sobre la dieta cetogénica como tratamiento auxiliar

del cáncer, (Seyfried 2012), 1–10.

Woolf, E. C., & Scheck, A. C. (2015). The Ketogenic Diet for the Adjuvant Treatment of

Malignant Brain Tumors. *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in*

Neurological and Brain Disease, 125–135. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00013-8)

[3.00013-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00013-8)