

Artículo Original

La suplementación aguda con L-Arginina no previene la hematotoxicidad debida a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama

Acute Supplementation of L-Arginine does not prevent the hematotoxicity due to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer

Autrique Sierra Maribel¹, Gutiérrez Salmeán Gabriela², Fuchs Vanessa³, Ceballos Reyes Guillermo M⁴

1 LN - Universidad Iberoamericana

2 M. en C. - Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

3 M. en C. - Hospital General de México, Servicio de Oncología

4 Dr. - Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama ocupa el primer lugar en morbi-mortalidad por neoplasias en la mujer mexicana. La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de primera línea para las pacientes con enfermedad localmente avanzada; una de sus principales toxicidades es la mielosupresión, la cual pueda obligar una demora en el tratamiento o disminución en la dosis. La L-arginina es capaz de prevenir este efecto al mantener un balance de nitrógeno positivo y favorecer la proliferación de células hematopoyéticas

Objetivo: Evaluar la eficacia de la suplementación de L-arginina sobre prevención de la toxicidad hemática en pacientes con cáncer de mama con quimioterapia neoadyuvante.

Materiales y métodos: Ensayo clínico de asignación aleatoria que administró un suplemento de 30 g de L-arginina en cada ciclo de quimioterapia neoadyuvante. Se determinaron los valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y linfocitos después de cada aplicación del tratamiento antineoplásico. Se realizaron pruebas ANOVA para evaluar los cambios intragrupal a lo largo del tratamiento y pruebas *t*-student para muestras independientes para las diferencias intergrupales.

Resultados: Se evaluaron 45 pacientes. Todas las pacientes presentaron una disminución significativa en los valores hemáticos en cada ocasión evaluada. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Conclusiones: La suplementación con L-arginina no previene la mielosupresión en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante. Es necesario realizar más ensayos clínicos que permitan obtener la evidencia para recomendar o no la administración de L-arginina como parte del tratamiento integral del paciente oncológico.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama, tratamiento neoadyuvante, mielosupresión, L-arginina.

Correspondencia:

Gabriela Gutiérrez Salmeán, M. en C.
Laboratorio Multidisciplinario de Bioquímica
Sección de Estudios de Posgrado e Investigación
Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional
Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n
Col. Santo Tomás Del. Miguel Hidalgo C.P. 11340 México, D.F.
Tel. (52) (55) 57296300 ext. 62820
Email: gabrielasalmean@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the first cause of morbid-mortality from neoplasms among Mexican women. Neoadjuvant chemotherapy is the first course of treatment for patients with locally advanced disease; one of its main toxicities is myelosuppression. This can frequently cause the patient to delay her treatment or diminish the dosage. L-arginine can prevent this effect by maintaining a positive nitrogen balance and inducing the proliferation of hematopoietic cells.

Objective: To evaluate the efficacy of the supplementation of L-arginine on the prevention of hematologic toxicity in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. response to neoadjuvant chemotherapeutic treatment.

Materials and methods: We conducted a randomized clinical trial which administered 30 g of L-arginine in each chemotherapy cycle. We determined the values of hemoglobin, hematocrit, leucocytes and lymphocytes after each chemotherapy application. We performed ANOVA tests in order to evaluate intragroup changes along the antineoplastic treatment and t-student tests for independent samples for evaluating intergroup differences.

Results: 45 patients were assessed. All of them presented a significant decline in hematologic values each time. We did not find significant differences between groups.

Conclusions: L-arginine supplementation does not prevent myelosuppression in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. More clinical trials are needed in order to obtain sufficient evidence that allows the recommendation (or not) of L-arginine as part of the integral treatment for the oncology patient.

KEY WORDS

Breast cancer, neoadjuvant treatment, myelosuppression, L-arginine.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se refiere a las neoplasias malignas originadas en el tejido mamario; ocupa el primer lugar en aspectos de morbi-mortalidad por cáncer en la mujer, tanto en México como a nivel mundial.^{1,2} En los países en vías de desarrollo, la mayor parte de las pacientes se diagnostican en una etapa clasificada como

localmente avanzada,^{1,3} para la cual corresponde un tratamiento antineoplásico inicial consistente en la administración de *quimioterapia neoadyuvante*, la cual tiene como objetivo la reducción del tamaño tumoral y el ataque temprano a las posibles micrometástasis.^{4,5}

Se ha reportado que la dicho tratamiento tiene una respuesta adecuada en aproximadamente el 70% de las pacientes;^{1,4} sin embargo, aquéllas que no responden adecuadamente se ven obligadas a prolongar el tratamiento con ciclos adicionales de quimioterapia o radiaciones, lo cual puede resultar en diversos efectos secundarios, deteriorando su calidad de vida.^{4,6} La falta de respuesta al tratamiento oncológico ha propiciado el desarrollo de áreas de investigación como la *farmaconutrición*; ésta propone que ciertos nutrimentos poseen propiedades farmacológicas capaces de modificar diversas condiciones en ciertas enfermedades.⁷⁻¹⁰

Dentro de las sustancias consideradas *farmaconutrientes* se encuentra la L-arginina. Entre otros efectos, la L-arginina es capaz de incrementar el número de células T y potenciar su función, de manera que mejora el sistema inmune del paciente oncológico; también mantiene un balance de nitrógeno positivo y retarda el crecimiento neoplásico. Dicho beneficio, al prevenir la inmunosupresión, permite que el paciente reciba el tratamiento antineoplásico de acuerdo a los esquemas y temporalidad establecidos inicialmente pues una baja cuenta hemática obliga al aplazamiento del tratamiento oncológico.¹¹⁻¹³

Por otra parte, se ha reportado que en estados catabólicos, la concentración plasmática de L-arginina disminuye de manera dramática debido al aumento que existe en su utilización endotelial, hepática e intestinal, así como una ingestión dietética disminuida. Por lo último, se ha hipotetizado que la suplementación del aminoácido es capaz de prevenir su depleción.¹⁴

Lo anteriormente expuesto permite considerar la suplementación de L-arginina como un potencial método para la prevención de la toxicidad hemática debida a la quimioterapia antineoplásica y, al evitarla, actuar como agente potenciador de la respuesta al tratamiento mediante el mantenimiento del sistema inmunológico y el permitir cumplir adecuadamente el esquema antineoplásico.

Por tanto, el objetivo de este trabajo consistió en evaluar el efecto de la suplementación con L-arginina vía oral sobre los marcadores seleccionados como indicadores de toxicidad hemática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un ensayo clínico de asignación aleatoria, ciego, longitudinal y prospectivo con controles pasivos (grupo placebo), muestreando casos consecutivos. Como criterios de inclusión se consideraron pacientes de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado y que recibieron quimioterapia neoadyuvante (régimen con 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) y firmaron el consentimiento informado. No se incluyeron pacientes con cáncer bilateral ni reincidentes. Se eliminaron aquellas pacientes que no permitieron la toma de muestras subsecuentes o que se negaron a consumir el suplemento una vez iniciado el tratamiento.

Se realizó una asignación aleatoria al tratamiento (suplemento/placebo), mismo consistió en 30 g de L-arginina vía oral que fue administrada el mismo día de aplicación de cada uno de los cuatro ciclos de quimioterapia (1 aplicación cada 21 días). Los resultados reportados en el presente estudio se obtuvieron a partir de las biometrías hemáticas solicitadas antes de cada consulta con el objetivo de valorar la siguiente quimioterapia.

Las concentraciones plasmáticas de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), eritrocitos (Eri), leucocitos (Leu) y linfocitos (Linf) fueron analizadas mediante pruebas ANOVA, con el objetivo de evaluar los cambios intragrupal a lo largo del tratamiento. Los cambios in-

tergrupales se analizaron mediante pruebas *t*-student para muestras independientes en cada ocasión.

RESULTADOS

Se evaluaron 45 pacientes del sexo femenino, las cuales fueron asignadas al tratamiento de acuerdo a una tabla de números aleatorios, obteniéndose al final la siguiente distribución: 20 (44.44%) recibieron como tratamiento un placebo y 25 (55.56%) recibieron el suplemento con L-arginina. Las pacientes tuvieron una media de edad de 48.31 años (D.E. = 8.54), donde el mínimo fue de 31 y el máximo de 67 años.

La toxicidad hematológica se analizó en términos de Hb, Hto, eritrocitos, leucocitos y linfocitos totales, mediante pruebas ANOVA con el objetivo de determinar si se mantuvieron valores adecuados o existió una disminución estadísticamente significativa –en dichos indicadores- a lo largo del tratamiento antineoplásico.

Como se muestra en la *Tabla 1*, el grupo placebo presentó hematotoxicidad evidenciada por una disminución estadísticamente significativa en los indicadores bioquímicos previamente mencionados, excepto en Hb. De la misma forma, como puede observarse en la *Tabla 2*, el grupo que recibió el suplemento con L-arginina disminuyó significativamente sus valores, por lo que se concluye que la suplementación aguda con L-arginina no previene la mielosupresión en pacientes con cáncer

Tabla 1. ANOVA de valores hemáticos (grupo placebo).

	n	Hb 1 (g/dL) ± DE	Hb 2 (g/dL) ± DE	Hb 3 (g/dL) ± DE	Hb 4 (g/dL) ± DE	p
Grupo placebo	20	13.910 ± 1.271	13.586 ± 1.091	13.189 ± 1.139	13.071 ± 1.244	0.126
	n	Hto 1 (%) ± DE	Hto 2 (%) ± DE	Hto 3 (%) ± DE	Hto 4 (%) ± DE	p
Grupo placebo	20	41.205 ± 3.427	39.570 ± 2.866	38.324 ± 3.034	38.424 ± 3.363	0.022
	n	Eri 1 (X 106 U/L) ± DE	Eri 2 (X 106 U/L) ± DE	Eri 3 (X 106 U/L) ± DE	Eri 4 (X 106 U/L) ± DE	p
Grupo placebo	20	4.7155 ± 0.4051	4.5925 ± 0.4102	4.3500 ± 0.3288	4.3506 ± 0.4344	0.010
	n	Leu 1 (X 103 U/L) ± DE	Leu 2 (X 103 U/L) ± DE	Leu 3 (X 103 U/L) ± DE	Leu 4 (X 103 U/L) ± DE	p
Grupo placebo	20	6.822 ± 1.528	5.305 ± 2.056	4.495 ± 1.500	5.649 ± 2.027	0.001
	n	Linf 1 (X 103 U/L) ± DE	Linf 2 (X 103 U/L) ± DE	Linf 3 (X 103 U/L) ± DE	Linf 4 (X 103 U/L) ± DE	p
Grupo placebo	20	2.3995 ± 0.6609	1.9300 ± 0.5048	1.6218 ± 0.5189	1.5806 ± 0.5119	0.000

Tabla 2. ANOVA de valores hemáticos (grupo suplemento).

	n	Hb 1 (g/dL) ± DE	Hb 2 (g/dL) ± DE	Hb 3 (g/dL) ± DE	Hb 4 (g/dL) ± DE	p
Grupo suplemento	25	14.396 ± 1.366	13.776 ± 0.973	13.400 ± 0.738	13.196 ± 0.755	0.000
	n	Hto 1 (%) ± DE	Hto 2 (%) ± DE	Hto 3 (%) ± DE	Hto 4 (%) ± DE	p
Grupo suplemento	25	42.416 ± 4.592	40.024 ± 2.685	39.356 ± 2.131	38.532 ± 2.265	0.000
	n	Eri 1 (X 106 U/L) ± DE	Eri 2 (X 106 U/L) ± DE	Eri 3 (X 106 U/L) ± DE	Eri 4 (X 106 U/L) ± DE	p
Grupo suplemento	25	4.7624 ± 0.4165	4.5448 ± 0.3931	4.4176 ± 0.3655	4.2712 ± 0.3822	0.000
	n	Leu 1 (X 103 U/L) ± DE	Leu 2 (X 103 U/L) ± DE	Leu 3 (X 103 U/L) ± DE	Leu 4 (X 103 U/L) ± DE	p
Grupo suplemento	25	6.618 ± 1.388	4.845 ± 1.292	4.514 ± 1.291	4.261 ± 1.243	0.000
	n	Linf 1 (X 103 U/L) ± DE	Linf 2 (X 103 U/L) ± DE	Linf 3 (X 103 U/L) ± DE	Linf 4 (X 103 U/L) ± DE	p
Grupo suplemento	25	2.1806 ± 0.6452	1.8312 ± 0.6418	1.4376 ± 0.4381	1.3280 ± 0.3642	0.000

de mama localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante. De hecho, se observó que la hematotoxicidad fue mayor en el grupo suplementado puesto que los valores *p* fueron menores en cada ocasión; para comprobar de manera estadística dicho aspecto, se realizaron pruebas t-student para muestras independientes (resultados intergrupales), encontrando que no existió una diferencia entre el grupo control y el grupo experimental (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó, para el cáncer de mama localmente avanzado se indica un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante,¹⁵⁻¹⁷ sin embargo, una de sus toxicidades más comunes es la mielosupresión. Ésta se define como una disminución en el conteo de células hemáticas (eritrocitos, leucocitos, linfocitos, plaquetas), resultando en anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. Dichos diagnósticos se traducen en manifestaciones clínicas como la fatiga, infecciones debidas a leucopenia; adicionalmente, la toxicidad hemática puede obligar a prolongar el tiempo de recuperación entre un ciclo de quimioterapia y el siguiente o a disminuir las dosis de los fármacos, aspectos que comprometen la eficacia del tratamiento antineoplásico.^{18,19}

Es por ello que este estudio pretendió evitar dicha toxicidad a través de la suplementación de L-arginina,

pues este aminoácido he mostrado mejorar el balance de nitrógeno, estimula la proliferación de las células hematopoyéticas y del sistema inmune (especialmente de linfocitos y macrófagos).²⁰ Sin embargo, no se obtuvieron los efectos esperados pues, como se muestra en los resultados, la disminución en las cuentas hemáticas se presentó en ambos grupos a lo largo del tratamiento, no existiendo diferencias significativas entre ellos. En contraste, se ha encontrado un efecto inmunoestimulador tanto en modelos animales como en población humana; dichos estudios reportan un aumento en la citotoxicidad de los linfocitos NK, así como en el conteo de glóbulos blancos.^{21,22} Empero, dichos estudios no emplearon un grupo control, por lo que sus conclusiones deben interpretarse con cautela.²³ El presente estudio, en cambio, contó un con un grupo control (placebo), por lo que puede concluirse que el esquema de suplementación estudiado en el presente proyecto no fue capaz de evitar la toxicidad hemática en las pacientes.

Los beneficios de la suplementación con L-arginina son más claros en pacientes quirúrgicos.²⁴ En el campo oncológico aún no existe un consenso en cuanto a la administración de dicho aminoácido puesto que la evidencia publicada es contradictoria tanto en la vía de administración, la dosis y la frecuencia.²⁵ Adicionalmente, los pacientes estudiados no suelen tener las mismas características clínicas ni se comparan los efectos contra un grupo control; por ello, es necesario realizar más en-

Tabla 3. Diferencias intergrupales de valores hemáticos (grupo suplemento vs. placebo).

	n	Hb 1 (g/dL) ± DE	Hb 2 (g/dL) ± DE	Hb 3 (g/dL) ± DE	Hb 4 (g/dL) ± DE
Grupo suplemento	25	14.396 ± 1.366	13.776 ± 0.973	13.400 ± 0.738	13.196 ± 0.755
Grupo placebo	20	13.910 ± 1.271	13.586 ± 1.091	13.189 ± 1.139	13.071 ± 1.244
<i>p</i>		0.225	0.544	0.489	0.713
	n	Hto 1 (%) ± DE	Hto 2 (%) ± DE	Hto 3 (%) ± DE	Hto 4 (%) ± DE
Grupo suplemento	25	42.416 ± 4.592	40.024 ± 2.685	39.356 ± 2.131	38.532 ± 2.265
Grupo placebo	20	41.205 ± 3.427	39.570 ± 2.866	38.324 ± 3.034	38.424 ± 3.363
<i>p</i>		0.317	0.590	0.224	0.908
	n	Eri 1 (X 106 U/L) ± DE	Eri 2 (X 106 U/L) ± DE	Eri 3 (X 106 U/L) ± DE	Eri 4 (X 106 U/L) ± DE
Grupo suplemento	25	4.7624 ± 0.4165	4.5448 ± 0.3931	4.4176 ± 0.3655	4.2712 ± 0.3822
Grupo placebo	20	4.7155 ± 0.4051	4.5925 ± 0.4102	4.3500 ± 0.3288	4.3506 ± 0.4344
<i>p</i>		0.705	0.695	0.524	0.546
	n	Leu 1 (X 103 U/L) ± DE	Leu 2 (X 103 U/L) ± DE	Leu 3 (X 103 U/L) ± DE	Leu 4 (X 103 U/L) ± DE
Grupo suplemento	25	6.618 ± 1.388	4.845 ± 1.292	4.514 ± 1.291	4.261 ± 1.243
Grupo placebo	20	6.822 ± 1.528	5.305 ± 2.056	4.495 ± 1.500	5.649 ± 2.027
<i>p</i>		0.647	0.390	0.965	0.059
	n	Linf 1 (X 103 U/L) ± DE	Linf 2 (X 103 U/L) ± DE	Linf 3 (X 103 U/L) ± DE	Linf 4 (X 103 U/L) ± DE
Grupo suplemento	25	2.1806 ± 0.6452	1.8312 ± 0.6418	1.4376 ± 0.4381	1.3280 ± 0.3642
Grupo placebo	20	2.3995 ± 0.6609	1.9300 ± 0.5048	1.6218 ± 0.5189	1.5806 ± 0.5119
<i>p</i>		0.271	0.566	0.221	0.091

sayos clínicos que permitan obtener la evidencia para recomendar o no la administración de L-arginina como parte del tratamiento integral del paciente oncológico.

CONCLUSIONES

La suplementación con L-arginina no previene la mielosupresión en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante. Es necesario realizar más ensayos clínicos que

permitan obtener la evidencia para recomendar o no la administración de L-arginina como parte del tratamiento integral del paciente oncológico.

REFERENCIAS

1. Lara F, Arce C, Alvarado A, Pérez V, Castañeda N, Ramírez MT, et al. Cáncer de mama. En: Herrera A, Granados M. Manual de oncología: procedimientos medico quirúrgicos. 2ª ed. México: McGraw-Hill; 2003.

2. Secretaría de Salud. Programa de acción; cáncer de mama 2007-2012. México: SSA; 2007.
3. Gemignani ML. Breast cancer. En: Barakat RR; Bevers MW, Gershenson DM, Hoskins WJ. Handbook of gynecologic oncology. Londres: Martin Dunitz Ltd; 2000.
4. National Cancer Institute. Breast cancer treatment. [En línea] 2008 Ago 01 [consultado 2008 Ago 15]; Disponible en: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast>
5. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170(6): 983-94.
6. Evans TRJ. Neoadjuvant systemic therapy. En: Rayter Z, Mansi J, editores. Medical therapy for breast cancer. Nueva York: Cambridge University Press; 2003.
7. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24(2): 215-22.
8. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. J Surg Res 2009; versión impresa aún no disponible.
9. Dupertuis YM, Mequid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12(4): 398-403.
10. Chan DL. The role of nutrients in modulating disease. J Small Anim Pract 2008; 49(6): 266-71.
11. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology and therapeutic implications. JPEN 1986; 10(2): 227-38.
12. Brittenden J, Park KG, Heys SD, et al. L-arginine stimulates host defenses in patients with breast cancer. Surgery 1994; 115(2): 205-12.
13. Tachibana K, Mukai K, et al. Evaluation of the effect of arginine-enriched amino acid solution on tumor growth. JPEN 1985; 9(4): 428-34.
14. Pan M, Choudry HA, Epler MJ, et al. Arginine transport in catabolic disease states. J Nutr 2004; 134 (10): 2826S-9S.
15. Greene FL, Page DL, Fleming ID, editores. AJCC Cancer staging manual. 6ª ed. EUA: Springer-Verlag; 2002.
16. Smith IE. Neoadjuvant/presurgical treatments. Breast Cancer Res 2008; 10 (supl 4): S24-6.
17. Cameron D. Clinical outcomes: to be a surrogate or not to be...? Breast Cancer Res 2007; 9 (supl 2): S26-8.
18. Maxwell MB, Maher KE. Chemotherapy-induced myelosuppression. Semin Oncol Nurs 1992; 8: 113-23.
19. Jenkins P, Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. Ann Oncol 2009; 20(1): 34-40.
20. Galbán C. Inmunonutrición en el paciente crítico. Rev Port Med Int 2000; 9: 251-5.
21. Heys SD, Segar A, Payne S, et al. Dietary supplementation with L-arginine: modulation of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. British J Surg 1997; 84: 238-41.
22. Brittenden J, Heys S, Ross J, et al. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. Eur J Surg Oncol 1994; 20: 467-72.
23. Visser Y, Debats I, Luiking Y, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease. Nutr Res Rev 2004; 17: 193-210.
24. Stechmiller J. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. Am J Crit Care 2004; 13(1): 17-23.
25. Wilmore D. Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients. J Nutr 2004; 134: 2863S-7S.