

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efecto Warburg y alimentación en pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda durante quimioterapia.

Fabián Andrés Ávila Rozo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá D.C. Colombia
2025

Efecto Warburg y alimentación en pacientes adultos con Leucemia Linfoide Aguda durante quimioterapia.

Warburg effect and nutrition in adult patients with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy.

Fabián Andrés Ávila Rozo

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magister en Fisiología

Directora: PhD., Nancy Roció Acosta Murillo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá D.C. Colombia
2023

Agradecimientos

Agradezco profundamente a mi tutora de tesis y profesora la doctora **Nancy Rocío Acosta**, quien estuvo a mi lado en cada paso de este estudio. Su dedicación, paciencia, conocimientos y enseñanzas no solo fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo, sino que me ayudaron a crecer como profesional y como persona. Gracias por confiar en mí y por ser una guía constante.

A las instituciones **Clínicas Colsanitas, Clínica Universitaria Colombia, Instituto Nacional de Cancerología** y la **Universidad Nacional de Colombia**, les agradezco por haberme permitido llevar a cabo este proyecto. A pesar de los múltiples retos y contratiempos, su apoyo hizo posible que este trabajo se concretara.

Mi más sincero reconocimiento a los **19 participantes** de este estudio. Aprendí enormemente de cada uno de ustedes. Gracias por su disposición, por su confianza y, sobre todo, por su valentía al enfrentar la enfermedad con determinación y esperanza. Su actitud es un verdadero ejemplo de fortaleza.

Agradezco a mi familia, especialmente a mi mamá **Blanca Ligia Rozo**, cuyo amor incondicional y apoyo silencioso han sido mi refugio siempre. A mi novia **Viviana Moreno**, por caminar conmigo en este proceso, con ternura, fe y compañía constante; gracias por estar incluso en los momentos más difíciles. A mis hermanas, por su cariño y respaldo.

A mis compañeros de tesis, por su compromiso y trabajo en equipo; gracias por ayudarme a mantenerme en pie cuando flaqueaba.

Y finalmente, me agradezco a mí mismo: por no rendirme cuando todo parecía cuesta arriba, por seguir adelante incluso en los días más grises, por confiar en que este esfuerzo valía la pena. Este trabajo es prueba de ello.

Resumen

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es un tipo de cáncer hematológico caracterizado por una alta captación de glucosa y producción de lactato, fenómeno conocido como efecto Warburg. Esta investigación tuvo como objetivo determinar si la cantidad de macronutrientes consumidos influyen en la concentración de lactato en sangre en adultos con LLA durante la fase de inducción de quimioterapia, y describir la ocurrencia del efecto Warburg. Se evaluó la concentración de lactato en los días 1, 7 y 14 del tratamiento, junto con el análisis de la ingesta calórica y de macronutrientes de los pacientes hospitalizados.

Como resultados principales se encontró presencia del efecto Warburg en el 68% de los pacientes evaluados, así mismo una correlación significativa entre los niveles de lactato y lactato deshidrogenasa, y de glucosa y lactato. Sin embargo, no se halló una correlación significativa entre la ingesta calórica ni de macronutrientes con las concentraciones de lactato. Además, se evidenció una disminución progresiva en el cumplimiento de requerimientos nutricionales a lo largo de la estancia hospitalaria, y un alto porcentaje de personas con riesgo de desnutrición y diagnóstico de desnutrición.

Se concluye que la cantidad de macronutrientes no incide directamente en la producción de lactato, pero sí es importante establecer estrategias para mantener el control glucémico y evitar un entorno metabólico que favorezca el efecto Warburg. Estos hallazgos abren camino a nuevas consideraciones nutricionales en el manejo clínico de pacientes con LLA sometidos a quimioterapia.

Palabras clave: Efecto Warburg, Leucemia Linfocítica Aguda, Metabolismo del lactato, Alimentación, metabolismo del cáncer, quimioterapia.

Abstract

Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a type of hematological cancer characterized by high glucose uptake and lactate production, a phenomenon known as the Warburg effect. This research aimed to determine whether the amount of food consumed influences the concentration of lactate in the blood in adults with ALL during the induction phase of chemotherapy, and to describe the occurrence of the Warburg effect. Lactate concentration was assessed on days 1, 7, and 14 of treatment, along with analysis of caloric and macronutrient intake of hospitalized patients.

The main results were the presence of the Warburg effect in 68% of the patients evaluated, as well as a significant correlation between the levels of lactate and lactate dehydrogenase, and glucose and lactate. However, no significant correlation was found between caloric or macronutrient intake and lactate concentrations. In addition, there was evidence of a progressive decrease in the coverage of nutritional requirements throughout the hospital stay, and a high percentage of people at risk of malnutrition and diagnosis of malnutrition.

It is concluded that diet does not directly affect lactate production, but it is important to establish strategies to maintain glycemic control and avoid a metabolic environment that favors the Warburg effect. These findings pave the way for new nutritional considerations in the clinical management of patients with ALL undergoing chemotherapy.

keywords: Warburg effect, Acute Lymphoblastic Leukaemia, lactate metabolism, feeding, chemotherapy,, cancer metabolism

Contenido

Agradecimientos	3
Resumen	4
Abstract	5
Contenido	6
Lista de Figuras	8
Lista de Tablas	9
Lista de gráficos	10
Abreviaturas	11
1. Introducción	12
1. Pregunta de Investigación	14
1.1. Planteamiento del Problema	14
2. Justificación	15
3. Objetivos	16
3.1. Objetivo General	16
3.2. Objetivos Específicos	16
4. Marco Teórico	17
4.1. Generalidades del cáncer	17
4.1.2. Leucemia	21
4.2. Metabolismo del cáncer.	23
4.3. Tratamiento farmacológico	35
4.4. Consideraciones nutricionales en pacientes con LLA	41
4.5. Evaluación del consumo de alimentos	51
5. Metodología	55
5.1. Diseño de Estudio	55
5.2. Población de Estudio	55
5.3. Protocolo de Intervención	59
5.4. Instrumentos	64
5.4.1. Consumo de alimentos	64

Introducción	7
<hr/>	
5.4.2. Medidor de lactato en sangre	65
5.4.3. Epor data manager	66
5.4.4. Tabla de composición de alimentos 2018	66
5.5. Consideraciones Éticas	67
5.6. Análisis Estadísticos	69
6. Resultados	71
6.1. Caracterización de los participantes y determinación del estado nutricional.	71
6.2. Análisis de la concentración de lactato y glucometría.	76
6.3. Cuantificación del consumo de macronutrientes.	80
6.4. Cubrimiento de los requerimientos nutricionales en pacientes con LLA	84
7. Discusión	88
8. Conclusiones	95
8.1. Recomendaciones y Perspectivas Futuras	96
8.2. Reflexión final	97
Anexos	98
Bibliografía	99

Lista de Figuras

Figura 1 Dinámica del crecimiento celular debido a procesos de división y apoptosis.	19
Figura 2. Glucolisis: Metabolismo de la glucosa representada en una serie de 10 enzimas para obtención de energía.	25
Figura 3. Estructura de un GLUT en la membrana celular y clasificación según sitio de glicosilación.	28
Figura 4. Esquema de representación del Efecto Warburg	30
Figura 5. Órganos responsables de la producción y depuración de lactato	33
Figura 6. Control de ingesta para recolección de información sobre alimentos consumidos en 24 horas	64
Figura 7. Medidor de lactato epoc reader host NXS	65
Ilustración 8. Tabla de composición de alimentos colombianos 2018	67

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los glucotransportadores de glucosa en la membrana celular.	28
Tabla 2. Clasificación clásica de la hiperlactatemia según causa asociada.	34
Tabla 3. Dosis de prednisolona administrados y vía en prefase.	37
Tabla 4. Esquema de medicamentos utilizados en la fase de inducción.	38
Tabla 5. Métodos de evaluación del consumo de alimentos retrospectivos.	52
Tabla 6. Métodos de evaluación del consumo de alimentos prospectivos.	53
Tabla 7. Lista de variables aplicadas en el estudio.	57
Tabla 8. Minuta patrón de la dieta normal en clínica Universitaria Colombia.	63
Tabla 9. Aporte nutricional de la minuta patrón de la dieta normal en clínica Universitaria Colombia.	64
Tabla 10. Datos socioeconómicos, tipo de enfermedad hematología y tratamiento farmacológico de los participantes que ingresaron al estudio.	72
Tabla 11. Resumen de los datos generales obtenidos de los pacientes con LLA durante quimioterapia.	73
Tabla 12. Medidas antropométricas tomadas a los participantes en el día 1,7 y 14 con media y desviación estándar.	75
Tabla 13. Concentración de lactato en sangre en los participantes con Leucemia Linfoide Aguda en los días 1, 7 y 14.	77
Tabla 14. Correlación de Spearman entre lactato con Lactato Deshidrogenasa.	77
Tabla 15. Concentración de glucosa en sangre en los participantes con leucemia linfoide aguda en los días 1, 7 y 14.	79
Tabla 16. Correlación de glucosa con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).	79
Tabla 17. Cantidad de calorías y macronutrientes consumidos por participantes con LLA en los días 1,7 y 14.	80
Tabla 18. Correlación de macronutrientes en gramos al día con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).	81
Tabla 19. Cantidad de calorías y macronutrientes por kilogramo de peso consumidas por los participantes en los días 1, 7 y 14.	82
Tabla 20. Correlación de lactato deshidrogenasa, calorías y macronutrientes ingeridos con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).	83
Tabla 21. Distribución porcentual de macronutrientes en la alimentación de los participantes con LLA en los días 1,7 y 14.	83
Tabla 22. Porcentaje de cubrimiento calórico de los participantes en los días 1,7 y 14.	84
Tabla 23. Porcentaje de cubrimiento de macronutrientes comparados con los AMDR en los días 1, 7 y 14.	85
Tabla 24. Distribución porcentual según rango de adecuación con requerimientos nutricionales recomendados por la ESPEN en los días 1, 7 y 14.	87

Lista de gráficos

Gráfico 1. Porcentaje de participantes con riesgo de desnutrición al ingreso de la hospitalización.	74
Gráfico 2. Diagnóstico Nutricional de los participantes al ingreso de la institución.	76
Gráfico 3. Dispersión y Correlación de los valores de LDH y concentración de lactato de los pacientes con LLA.	78
Gráfico 4. Porcentaje de participantes que se encuentran con un consumo por debajo de los AMDR distribuidos por macronutriente en los días 1, 7 y 14.	86

Abreviaturas

- ADN:** Ácido Desoxirribonucleico
- CUC:** Clínica Universitaria Colombia
- GC:** Glucocorticoides
- GLUT:** Glucotransportadores de glucosa
- HIF1 α :** Factor Inducible por Hipoxia 1 α
- IGF-1:** Factor de Crecimiento insulínico Tipo 1
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- INC:** Instituto Nacional de Cancerología
- LDH:** Lactato Deshidrogenasa
- LLA:** Leucemia Linfocítica Aguda
- LLC:** Leucemia Linfocítica Crónica
- LMA:** Leucemia Mieloide Aguda
- LMC:** Leucemia Mieloide Crónica
- MTC1:** Monocarboxilato 1
- MTC4:** Monocarboxilato 4
- NAD:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido Oxidada
- NADH:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducida
- NADPH:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido fosfato
- PKM:** Piruvato Kinasa M
- PKM2:** Piruvato Kinasa M2
- RC:** Remisión Completa
- RG:** Receptores de glucocorticoides
- ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno
- SGLT:** Proteínas de transporte sodio-Glucosa.

1. Introducción

Los pacientes con cáncer, como aquellos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda (LLA), suelen presentar síntomas derivados tanto de la enfermedad como de los efectos adversos de la quimioterapia. Estos factores impactan negativamente el estado nutricional, la salud mental, la respuesta al tratamiento y, en última instancia, la recuperación clínica. Dentro de los objetivos actuales en oncología, se encuentra el desarrollo de terapias que intervengan el metabolismo tumoral. Una de estas estrategias es la inhibición del transporte de glucosa, lo que limita el suministro energético a las células cancerosas, reduce la síntesis de biomasa y promueve la apoptosis celular(1).

En este contexto, el efecto Warburg representa una de las principales alteraciones metabólicas observadas en las células tumorales. Este fenómeno, descrito por Otto Warburg en la década de 1920, se caracteriza por una preferencia por la glucólisis aeróbica, incluso en presencia de oxígeno suficiente para la respiración mitocondrial. Esta vía produce altas cantidades de lactato, y aunque es menos eficiente energéticamente, confiere ventajas adaptativas como la producción acelerada de ATP, la síntesis de precursores biosintéticos y la evasión de la apoptosis. Actualmente, se reconoce que este patrón metabólico no es un simple error celular, sino una adaptación clave para la proliferación y supervivencia de las células malignas.

La LLA es un tipo de cáncer hematológico que afecta la médula ósea y la sangre, caracterizado por una proliferación anormal de linfocitos inmaduros. Estas células leucémicas muestran una alta captación de glucosa y una producción elevada de lactato, activando claramente el efecto Warburg. Esta reprogramación metabólica no solo impulsa la rápida expansión celular, sino que también contribuye a la resistencia a tratamientos convencionales. Enzimas claves como la lactato deshidrogenasa (LDH) están

sobreexpresadas en células de LLA, y se ha observado que el microambiente ácido generado por el lactato favorece la evasión inmunológica y la supervivencia celular.

Frente a las limitaciones de la quimioterapia convencional, surge un enfoque innovador: modular el metabolismo tumoral a través de la alimentación. La nutrición puede jugar un papel clave en la regulación de vías metabólicas alteradas, como la glucólisis, y en el control de biomarcadores como el lactato. Además, mantener un buen estado nutricional se asocia con mayor tolerancia al tratamiento, menor riesgo de infecciones, mejor calidad de vida y

mayor posibilidad de recuperación. Sin embargo, el paciente con LLA es especialmente vulnerable a desarrollar desnutrición, y las intervenciones nutricionales actuales suelen enfocarse en aumentar el aporte calórico y proteico como estrategia para mejorar el estado general del paciente. Esta aproximación, aunque bien intencionada, podría tener efectos contraproducentes: al incrementar la disponibilidad de sustratos energéticos, se corre el riesgo de estimular aún más el metabolismo glucolítico de las células leucémicas, favoreciendo así la progresión del efecto Warburg. En este sentido, ha surgido una preocupación creciente en el ámbito clínico y científico respecto a la posibilidad de que “alimentar al paciente” pueda interpretarse como “alimentar al cáncer”.

A pesar de la relevancia clínica, existe poca evidencia sobre el tipo de alimentación que consumen los pacientes con LLA durante la quimioterapia y su relación con procesos metabólicos como el efecto Warburg. Este vacío limita la posibilidad de diseñar intervenciones nutricionales específicas que puedan modular favorablemente el metabolismo tumoral.

En este estudio se busca evaluar el comportamiento del lactato sanguíneo como marcador metabólico, según la cantidad de macronutrientes consumidos por los pacientes con LLA

en fase de inducción quimioterapéutica, explorando además la ocurrencia del efecto Warburg como fenómeno asociado.

1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la relación entre la cantidad de macronutrientes consumidos y los niveles de lactato en sangre como indicador del efecto Warburg en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda durante la fase de inducción de quimioterapia?

1.1. Planteamiento del Problema

Actualmente, el comportamiento metabólico de los tumores hematopoyéticos ha sido poco estudiado, y existe un vacío significativo en el conocimiento científico respecto a las variables relacionadas con la alimentación de los pacientes durante su tratamiento. En particular, se desconoce cómo la alimentación influye en la dinámica del efecto Warburg y en la concentración de lactato sanguíneo durante la fase de inducción de la quimioterapia en pacientes con LLA.

Por lo tanto, este estudio se propone caracterizar el efecto Warburg y describir el comportamiento del lactato en este contexto. Además, se realizará una descripción de la alimentación durante la hospitalización y se explorará la posible correlación entre la cantidad de macronutrientes consumidos y los niveles de lactato, con el fin de contribuir al entendimiento de las alteraciones metabólicas en pacientes con LLA bajo tratamiento.

2. Justificación

Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (2), la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) ocupa el noveno lugar de frecuencia de cáncer en la población adulta, en el último periodo auditado desde el 02 enero de 2022 al 01 enero de 2023 se reportaron aproximadamente 2098 casos activos y 193 (9.2%) corresponden a casos nuevos, lo cual ha aumentado un 12% respecto al periodo anterior, evidenciando un aumento de la prevalencia de 4.99 a 5.56 casos por 100.000 habitantes (2).

En Colombia, no se cuenta con información apropiada y completa sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de la LLA. La realización oportuna del diagnóstico, clasificación y tratamiento de los pacientes de acuerdo con su riesgo repercute directamente en el pronóstico de la enfermedad.

La terapia para combatir la progresión de la enfermedad ha avanzado en la última década dando importancia a los tratamientos radiológicos, quirúrgicos y farmacológicos, pero no existen estudios relacionados con la alimentación de los individuos, la cual puede ser utilizada como herramienta para el tratamiento efectivo de los pacientes durante los ciclos de quimioterapia y recuperación total o parcial de la enfermedad.

Se ha descrito que el efecto Warburg es una alteración metabólica característica del cáncer y durante más de 100 años se ha tratado de estudiar el comportamiento sin lograr establecer una asociación entre la alimentación y el comportamiento que tiene el lactato a lo largo del tratamiento, a su vez establecer terapias anticancerígenas no invasivas, económicas, y de fácil aplicación que mejoren la respuesta, es uno de los objetivos principales para poder acceder a los tratamientos y lograr la recuperación total de la enfermedad.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Correlacionar la ingesta de macronutrientes con la concentración de lactato en sangre como indicador del efecto Warburg en adultos con LLA en la fase de inducción de quimioterapia.

3.2. Objetivos Específicos

- Evaluar si los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda presentan efecto Warburg medido mediante un metabolismo con alta producción de lactato durante el ciclo de inducción de quimioterapia en los días 1,7 y 14.
- Correlacionar la glucometría con la concentración de lactato en los días 1,7 y 14.
- Cuantificar la ingesta de macronutrientes de los pacientes durante la fase de inducción de la quimioterapia en los días 1, 7 y 14.
- Correlacionar la cantidad de macronutrientes ingeridas con las concentraciones de lactato y glucometría en los días 1,7 y 14.
- Determinar si la cantidad de energía y proteínas cubren los requerimientos nutricionales esperados para el participante.

4. Marco Teórico

4.1. Generalidades del cáncer

Cáncer es un término utilizado indistintamente en diversas patologías neoplásicas en humanos y animales durante toda la historia de la enfermedad (3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una enfermedad que puede afectar cualquier parte del organismo y una característica fundamental es una multiplicación rápida y anormal, la cual puede propagarse a cualquier órgano del cuerpo (4). Actualmente se reconocen más de 200 subtipos histológicos de cáncer (3), y se denominan según el lugar de origen, por ejemplo, cáncer de seno o cáncer de páncreas (5). La evidencia disponible soporta que el cáncer comprende un complejo conjunto de eventos genéticos, con cambios dinámicos que subyacen al interior de la célula, en el estroma, y en el ecosistema corporal (3). Sin embargo, la iniciación y el desarrollo de la enfermedad se asocia con múltiples causas y factores predisponentes, incluyendo la senectud, variaciones epigénéticas, la exposición a virus, mutágenos químicos y radiación.

El crecimiento exponencial de las enfermedades no transmisibles ha sido responsable de la mayoría de las muertes a nivel global, siendo el cáncer la primera entidad en proyección de mortalidad para el siglo XXI y la barrera más importante para aumentar la esperanza de vida en la mayoría de los países (3). Para 2018, el cáncer se ubicó como la primera causa de muerte antes de los 70 años en 91 de 172 países., la incidencia y mortalidad por cáncer está aumentando rápidamente, en particular por el envejecimiento y crecimiento de la población (3).

A lo largo de la historia se ha visto al cáncer desde diferentes perspectivas., en la edad antigua, en los inicios de la historia de la medicina griega se utilizaba indiscriminadamente

el término para diferentes manifestaciones clínicas como úlceras o lesiones anormales en diferentes órganos (3) .

Siendo una enfermedad rara, poco prevalente y no era de interés para la época, esta imagen cambió cuando empezó a aumentar la incidencia y prevalencia de la enfermedad hacia el siglo XVIII e inició la carrera por descubrir la causa fisiopatológica de la enfermedad logrando la clasificación morfológica e histológica y las primeras aproximaciones en el metabolismo de las células cancerosas (3). En la época actual se ha avanzado en el tratamiento y prevención de la enfermedad, además del avance tecnológico que ha presentado la ciencia y la tecnología que ha sido la herramienta principal para documentar la información, permitiendo avanzar en varios sectores como el oncológico y farmacológico. Los tratamientos antineoplásicos son relativamente nuevos y hasta ahora se está avanzando en obtener una cura para la enfermedad y lograr un tratamiento efectivo.

Existen varias clasificaciones para el cáncer pero en general podemos utilizar dos categorías principales (5):

- **Tumor líquido** (cáncer hematológico): son enfermedades en las células sanguíneas, por ejemplo, leucemia, linfoma y mieloma múltiple.
- **Tumor sólido**: son aquellos tipos que se desarrollan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo. Los tipos más comunes son el cáncer de seno, próstata, pulmón y el colorrectal (3).

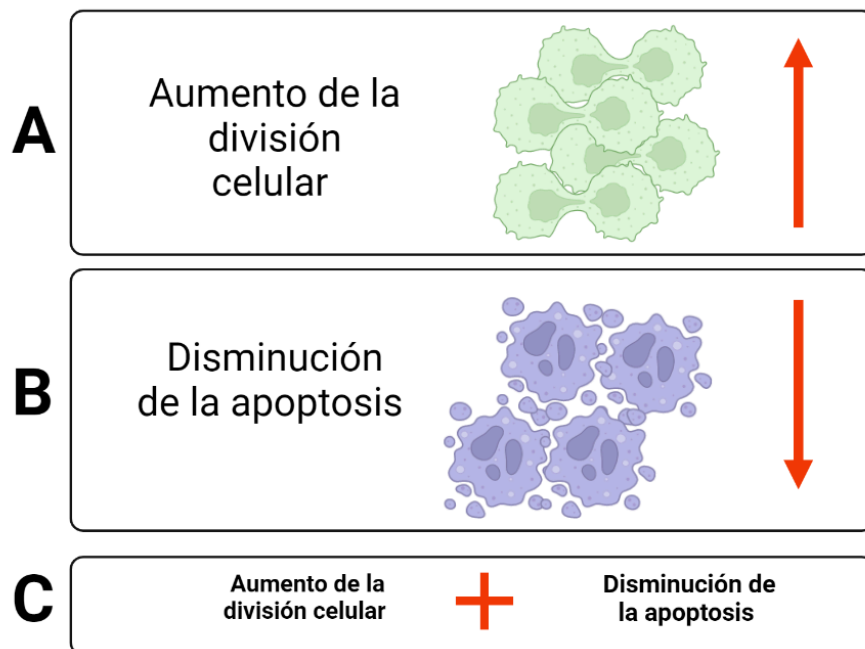
Estos tipos de cáncer pueden presentar algunas similitudes entre sí, pero son muy diferentes en la forma que se desarrollan, propagan y responden al tratamiento. Algunos tipos crecen y se propagan rápidamente, mientras que otros crecen lentamente., unos son propensos a propagarse hacia otras partes del cuerpo y otros suelen permanecer

confinados en el sitio que se originan, algunos se tratan mejor con cirugía mientras otros responden mejor a los medicamentos como la quimioterapia (5).

4.1.2. Origen molecular

El cáncer es considerado como una enfermedad genética que puede manifestarse de diferentes formas afectando los procesos de división celular, muerte celular o ambos a la vez como se evidencia en la figura 1.

Figura 1 Dinámica del crecimiento celular debido a procesos de división y apoptosis.



Fuente: Elaboración propia

La proteína supresora de tumores o p53, también llamada “el guardián del genoma”, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17, su nombre hace referencia a su masa molecular aparente (6), resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. Una p53 defectuosa permite que

las células anormales proliferen (alrededor de un 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53).

Entre las funciones principales de p53 se encuentran:

- **Detención del ciclo celular:** cuando p53 detecta un daño en el ADN de la célula, ésta pausa el ciclo celular evitando que se realice la replicación del ADN defectuoso.
- **Reparación del ADN:** una vez se detiene el ciclo celular p53 se encarga de reparar el daño del ADN para dar continuidad al proceso de división celular.
- **Apoptosis:** en caso de que la proteína p53 no pueda realizar la reparación del ADN esta inducirá la célula a muerte programada para evitar la replicación del ADN defectuoso a las demás células.
- **Reprogramación metabólica:** existe evidencia que p53 interviene en diferentes procesos metabólicos incluido la glucólisis los cuales son esenciales para la supervivencia de las células cancerosas (6).

Cuando existe una mutación o silenciamiento de la proteína p53 no se realizan los procesos anteriormente mencionados y continua la replicación del ADN durante el ciclo celular con la afectación en el material genético (6).

Otra de las mutaciones más estudiadas por más de 50 años es la traslocación del cromosoma 9,22 también conocido como cromosoma Philadelphia (7), asociado con Leucemia Mieloide Crónica (LMC), que se forma cuando el cromosoma 9 y el cromosoma 22 se dividen e intercambian porciones. La presencia del cromosoma Philadelphia se da en todas las LMC (7), pero también se ve en un 20 a 25% de las LLA en adultos y ocasionalmente en Leucemia Mieloide Aguda (LMA). La percepción de la LMC ha cambiado pasando de ser una enfermedad mortal e incurable a un trastorno tratable

gracias a que se ha reducido la asociación del cromosoma Philadelphia con complicaciones severas permitiendo que sea compatible con una vida normal (8).

4.1.2. Leucemia

La leucemia es un tipo de neoplasia que consiste en la proliferación incontrolada de células en la sangre que no pueden cumplir sus funciones. Estas células proliferan en la médula ósea impidiendo la producción de las células normales e invaden la sangre y otros órganos (9). Esta enfermedad se clasifica según su evolución en aguda y crónica.

En las leucemias agudas los síntomas aparecen precozmente y se agravan con rapidez, puede haber una escasez de glóbulos rojos que produce anemia, palidez y cansancio, también puede producir escasez de leucocitos normales llamado leucopenia, con susceptibilidad a infecciones, y la escasez de plaquetas llamada trombocitopenia que facilita el desarrollo de hemorragias y hematomas (9). Otros síntomas que pueden presentarse son gingivitis, esplenomegalia o hepatomegalia y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, dolores articulares u óseos, fiebre, escalofríos, debilidad, sudor, petequias, pérdida del apetito y del peso (9). Este cuadro tan grave llamado insuficiencia medular aguda puede conducir a la muerte en semanas o meses si no es tratada inmediatamente, y es frecuente en la niñez y juventud (9).

En el caso de las leucemias crónicas la enfermedad es más lenta y progresiva, la agresividad de las células malignas es menor, hay glóbulos blancos normales y blastos anormales e inmaduros (9). Es más común en la edad adulta (9).

Cuando las leucemias afectan a las células linfoides (linfocitos B, T y Natural Killer o NK) se denominan leucemias linfoblásticas, y cuando afectan a las células mieloides (monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, plaquetas y eritrocitos) se denominan leucemias mieloblásticas (9). En reportes internacionales la incidencia es de dos a tres casos por

cada 100.000 habitantes en pacientes jóvenes, con un incremento gradual paralelo a la edad, hasta 13 a 15 por 100.000 en la séptima y octava décadas de la vida. Es una enfermedad con marcada heterogeneidad, tanto en respuesta al tratamiento como en la supervivencia (9).

La LLA es más prevalente en niños y la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 15 años, solo el 20 % de los pacientes son diagnosticados después de los 55 años. Por el contrario, el 51 % de las muertes relacionadas con la LLA ocurren en pacientes ≥ 55 años (9). Aproximadamente el 70 al 85% de los pacientes menores de 60 años logran Remisión Completa (RC) lo que quiere decir una recuperación completa de la enfermedad, pero en última instancia, la supervivencia global es sólo del 40-50% a 5 años. Entre los pacientes mayores de 60 años, el 40-50% de las personas con buen estado general logran RC, pero las tasas de curación son menores al 10% y la mediana de supervivencia es inferior a un año. A menudo, los pacientes mayores tienen comorbilidades que dificultan tratarlos con la misma intensidad que los pacientes más jóvenes. Las perspectivas para estos pacientes no han cambiado en las tres últimas décadas y es aún peor para los pacientes con perfil citogenético desfavorable como por ejemplo cromosoma Filadelfia positivo (9).

Aunque no es clara su etiología, estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que factores como predisposición genética, mutaciones en el periodo prenatal, exposición a infecciones bacterianas, radiación ionizante, agentes químicos, entre otros pueden estar asociados a predisposición (12).

Se ha reportado que el tratamiento con quimioterapia convencional es efectivo en inducir RC en el 60% a 90% de los pacientes adultos con LLA, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 20% a 40% (10) y la supervivencia global ha sido estimada

entre el 27% y el 39% a 5 años, en la mayoría de los estudios realizados por grupos cooperativos a nivel mundial (10).

La presentación clínica de la LLA generalmente es de pocas semanas y suelen presentarse síntomas generales, como: astenia, adinamia, pérdida de peso, diaforesis nocturna, hiporexia y compromiso del estado general, palidez y taquicardia. La trombocitopenia puede condicionar sangrados en las mucosas, petequias o hematomas. La hiperleucocitosis o leucopenia y en particular la neutropenia, pueden relacionarse con el desarrollo de fiebre la cual puede estar presente al diagnóstico hasta en el 11% de los casos y requiere tratamiento de manera inmediata (10).

4.2. Metabolismo del cáncer.

Las células cancerosas presentan características distintivas con una proliferación celular descontrolada y alteraciones en las vías de señalización que controlan el metabolismo (10), ya que requieren de mayor consumo de sustratos para poder satisfacer las altas demandas energéticas y metabolitos requeridos, se realiza un proceso de adaptación a nuevos mecanismos para realizar los procesos más eficientes y mantener la supervivencia de la célula (10). Entre los cambios principales que se describen en la literatura podemos encontrar (11):

1. Aumento de la captación de glucosa, modificación de los receptores de glucosa GLUT.
2. Aumento de la expresión y actividad de enzimas glucolíticas.
3. Disminución de la función mitocondrial.
4. Aumento de la producción, acumulación y liberación de lactato
5. Regulación positiva de los transportadores de monocarboxilatos (MTC1 y MCT4) para el intercambio de lactato.

-
6. Aumento en la expresión o silenciamiento de genes involucrados en la replicación, división y muerte celular.

Estas modificaciones metabólicas en el ambiente tumoral requieren de cambios que le brinden la posibilidad de obtener intermediarios para el crecimiento celular, la proliferación y la expresión de moléculas de adhesión (12). El metabolismo glucolítico de la célula se ve afectado debido a que las células cancerosas tienden a preferir vías metabólicas que no sean dependientes de oxígeno, lo cual facilita obtener ventajas en la supervivencia celular que le brinden los sustratos que requieren (12).

La evidencia indica que las razones por las que las células tumorales se someten a la glucólisis aeróbica incluyen (13):

- El cambio de prioridad para acumular producción de biomasa en lugar de energía.
- La evasión de apoptosis a medida que se liberan menos especies reactivas de oxígeno por las mitocondrias.
- La producción de lactato para impulsar el crecimiento.

Una célula en condiciones fisiológicas prefiere utilizar la vía de la glucólisis para obtener piruvato e ingresar al ciclo del citrato o ciclo de Krebs, el cual es aeróbico para obtener energía, pero se ha visto en células cancerosas que existe una alteración en el Factor Inducible por Hipoxia 1 α (HIF1 α) el cual juega un papel fundamental en la generación de factores de transcripción, con lo cual el ambiente tumoral se convierte en anaeróbico y no requiere de la oxidación como mecanismo metabólico para obtener energía (12),(14). Algunos de los cambios significativos en el metabolismo energético de las células cancerosas incluyen (15):

1. Sobreexpresión de transportadores de glucosa que conducen a una mayor captación de glucosa.

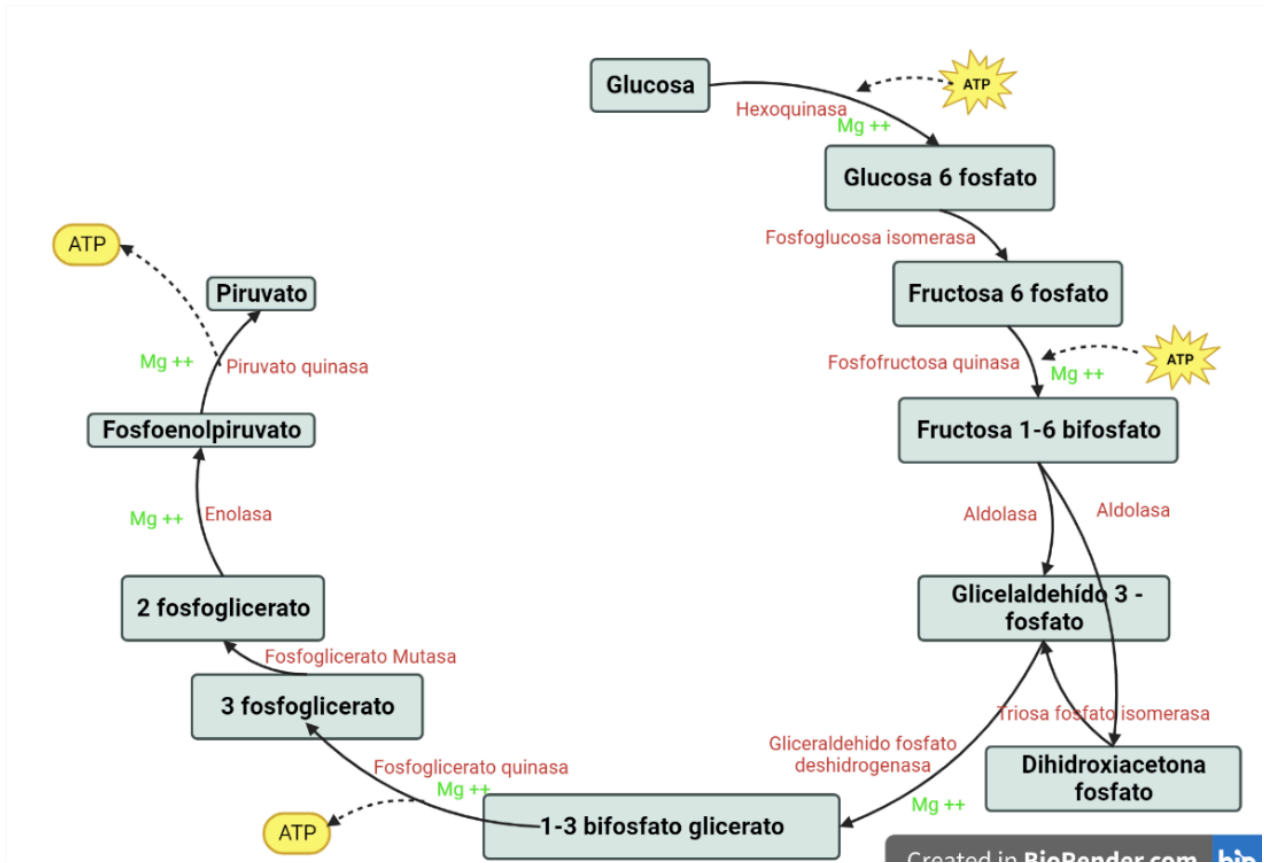
2. Sobreexpresión de enzimas de la vía glucolítica que conducen al aumento de la actividad del metabolismo de la glucosa.
3. Sobreexpresión del gen Piruvato Kinasa M (PKM) y aumento de la cantidad de PKM2, que permite el redireccionamiento de la glucosa a la vía pentosa fosfato.
4. Sobreexpresión de Lactato Deshidrogenasa (LDH) que permite mantener la relación Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD⁺/NADH).
5. Sobreexpresión de transportadores de monocarboxilato, que orquestan el tráfico del lactato.
6. Aumento de la actividad transcripcional del factor inducible por hipoxia que regula al alza el metabolismo de la glucosa.

No todas las células cancerosas se comportan de la misma manera; el metabolismo del cáncer se ha caracterizado por ser dinámico ya que el tejido tumoral puede adaptarse a cualquier condición con tal de lograr la supervivencia de la célula y proliferar. Actualmente no se ha logrado estudiar todos los cambios metabólicos pero los más relevantes se describen a continuación.

4.2.2. Glucolisis

También conocida como vía de Embden-Meyerhof-Parnas, es una vía de producción de energía en las células en donde una molécula de glucosa ($C_6H_{12}O_6$) es metabolizada para generar como resultado dos moléculas de piruvato ($C_3H_4O_3$) mediante actividades enzimáticas independientes de oxígeno que se dan en el citoplasma de la célula (16); el metabolismo de la glucosa consta de 10 enzimas que comprenden la ruta glucolítica para generar 2 moléculas de Adenosin Trifosfato (ATP) netos, la reducción de NAD a NADH y la generación de dos moléculas de piruvato como se evidencia en la figura 2 (16).

Figura 2. Glucolisis: Metabolismo de la glucosa representada en una serie de 10 enzimas para obtención de energía.



Fuente: Elaboración propia

Una vez se obtiene el piruvato, este puede tomar diferentes vías metabólicas como lo son: la fosforilación oxidativa en donde las moléculas de piruvato ingresan a una vía aeróbica para producir 36 moléculas de ATP en el ciclo de Krebs, la fermentación alcohólica en donde la molécula de piruvato toma una vía anaeróbica para producir etanol y la fermentación láctica en donde la molécula de piruvato toma una vía anaeróbica para producir lactato (17).

El metabolismo glucolítico alterado es una de las huellas bioquímicas de las células cancerosas y se caracteriza por la preferencia de la glucólisis para la producción de piruvato seguido de la conversión del piruvato obtenido a lactato (18). Las células cancerosas presentan una desventaja matemática en cuanto a la cantidad de ATP que se

produce al elegir la vía anaeróbica ya que por la vía aeróbica se producen 36 moléculas de ATP por lo cual debe realizar ajustes en la captación de glucosa para mejorar el rendimiento en términos de ATP, a lo que los transportadores de glucosa responden con el aumento de la captación de la molécula en términos de cantidad y tiempo (18).

4.2.3. Glucotransportadores

Los glucotransportadores de membrana o GLUT, son una familia de proteínas cuya función es permitir el paso de glucosa a través de la membrana celular (19). La membrana celular no es permeable a moléculas polares como la glucosa, por lo cual, su internalización debe llevarse a cabo mediante proteínas transportadoras acopladas a la membrana como por ejemplo (19):

- Los cotransportadores de sodio (Na^+), glucosa (SGLT) en los cuales el ion Na^+ aporta la energía motriz para la internalización de la glucosa.
- Los GLUT, que actúan por difusión facilitada.

Actualmente se reconocen diferentes tipos de GLUT siendo una familia de 14 tipos con funciones y localizaciones que los diferencian como se observa en la tabla 1.

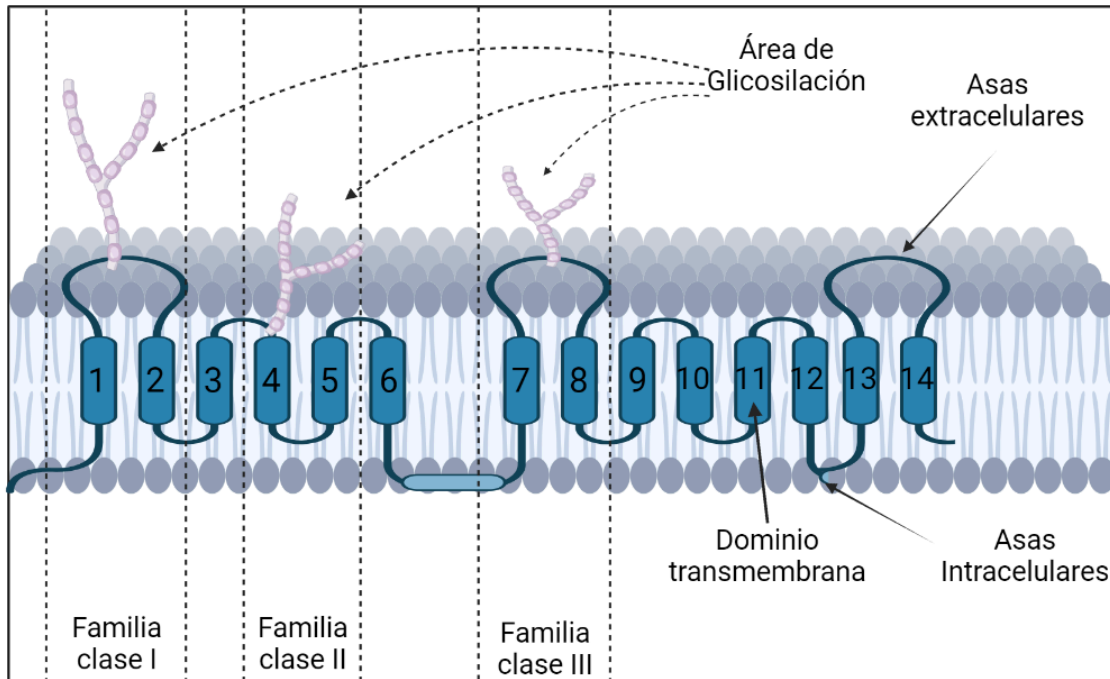
Tabla 1. Clasificación de los glucotransportadores de glucosa en la membrana celular.

GLUT	Localización	Función
GLUT1	Eritrocitos, barrera hematoencefálica, placenta, retina, astrocito y nefrona.	Ingreso de glucosa y galactosa.
GLUT2	Células B del páncreas, hígado, intestino delgado y nefrona proximal.	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa, galactosa y fructosa.
GLUT3	Cerebro, placenta, hígado y corazón.	Ingreso de glucosa y galactosa.
GLUT4	Músculo esquelético, cardíaco y tejido adiposo.	Ingreso de glucosa.
GLUT5	Yeyuno, espermatozoides, riñón, células de la microglía e intestino corto.	Ingreso de fructosa.
GLUT6	Cerebro, bazo y leucocitos	Ingreso de glucosa.
GLUT7	Colón e intestino corto.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT8	Adipocitos y neuronas.	Ingreso de glucosa.
GLUT9	Pulmón, hígado y riñón.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT10	Hígado, páncreas y placenta.	Ingreso de glucosa.
GLUT11	Riñón y músculo esquelético.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT12	Músculo esquelético y próstata.	Ingreso de glucosa y galactosa.
GLUT13	Adipocitos y cerebro.	Ingreso de mioinositol
GLUT14	Testículos	No definido

Fuente: Elaboración propia reconstruido con información de Hexose Transporters in Cancer: From Multifunctionality to Diagnosis and Therapy. (17)

Los GLUT se diferencian entre sí por diversas características como lo son el número de aminoácidos que lo componen ya que son compuestos proteicos, la molécula que transporta, la localización en los tejidos corporales y la función que desempeñan (17), pero también se pueden clasificar de acuerdo a la localización donde realizan la glicosilación de acuerdo a la estructura que presentan como se evidencia en la figura 3.

Figura 3. Estructura de un GLUT en la membrana celular y clasificación según sitio de glicosilación.



Se pueden clasificar en tres clases (20):

- Familia Clase I: Los que tienen sitio de glicosilación en los dominios transmembrana 1 y 2, GLUT 1,2,3 y 4.
- Familia Clase II: Los que tienen sitio de glicosilación en los dominios transmembrana 4 y 5, GLUT 5,7,9 y 11.
- Familia Clase III: Los que tienen sitio de glicosilación en los dominios transmembrana 8 y 9, GLUT 6,8,10,12,13 y 14.

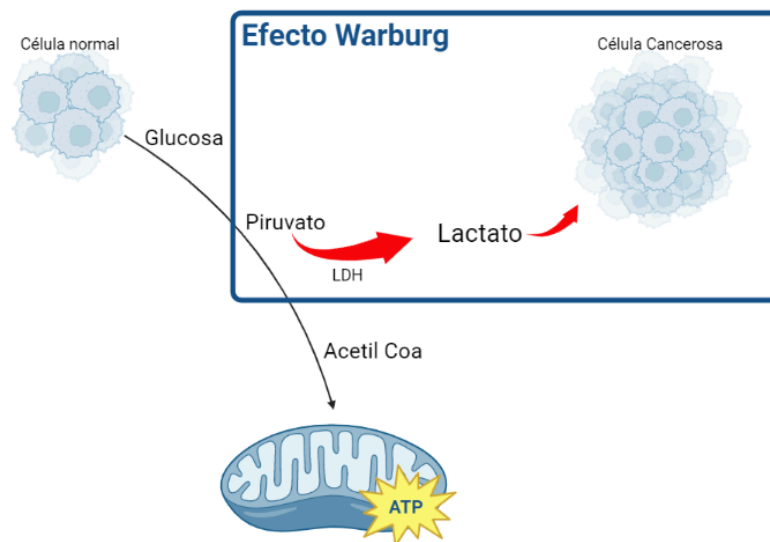
Los GLUT en las células cancerosas presentan aumento en cuanto a la sensibilidad a la captación de glucosa y la velocidad de transporte de la molécula como mecanismo de compensación por la falta de ATP (17), (21). Se ha relacionado la expresión de los GLUT con la aparición de diferentes tipos de cáncer y se ha demostrado que bloquear los GLUT con tratamiento farmacológico reduce de manera significativa la proliferación de las células cancerosas tanto en Cáncer de tumor sólido como en Cáncer hematopoyéticos (17), (21), (22), (23). Aumentando el rendimiento de los GLUT se

compensa el aporte energético que necesita la célula cancerosa y se obtiene más piruvato para poder convertir en lactato lo cual se le conoce como efecto Warburg.

4.2.4. Efecto Warburg

La propensión de las células cancerosas en condiciones aeróbicas a metabolizar la glucosa en lactato se conoce como efecto Warburg. A este fenómeno se le conoce por este nombre gracias a Otto Heinrich Warburg, fisiólogo, médico y doctor en química quien investigó el metabolismo de los tumores y la respiración celular, particularmente de las células cancerosas (24). Warburg planteaba la hipótesis de que el cáncer se origina cuando una célula no neoplásica adopta un metabolismo anaeróbico como medio de supervivencia después de una lesión en su sistema respiratorio ya que durante sus investigaciones observó que las células tumorales consumen glucosa y secretan lactato a un ritmo mayor que los tejidos normales, incluso en presencia de oxígeno como se evidencia en la figura 4 (24).

Figura 4. Esquema de representación del Efecto Warburg



LDH: Lactato Deshidrogenasa

Fuente Elaboración propia, construida con información de On Respiratory Impairment in Cancer Cells (24)

Algunos autores han descrito algunas de las características que sufren las células para lograr desarrollar el efecto Warburg entre las que se destacan una mayor expresión de los transportadores de glucosa lo cual puede generar una mayor captación de glucosa, aumento de la producción de Nicotinamida Adenina Dinucleótido fosfato (NADPH) catalizada por la vía de las pentosas fosfato, actividad alterada de enzimas glucolíticas, lo que llevaría finalmente a un aumento en la producción de lactato (15) (1),(25), (26).

El efecto Warburg se ha descrito en tumores sólidos pero no en Cáncer hematológicos, los estudios son escasos y no se tiene información sobre la ocurrencia de esta alteración metabólica en pacientes con LLA.

4.2.5. Lactato

Es un compuesto orgánico formado por carbono, hidrogeno y oxigeno ($C_3H_6O_3$), es considerado el producto final de la glucolisis anaeróbica, es decir en condiciones de ausencia o disminución de oxígeno. El piruvato se convierte en lactato por la acción de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH) (27).

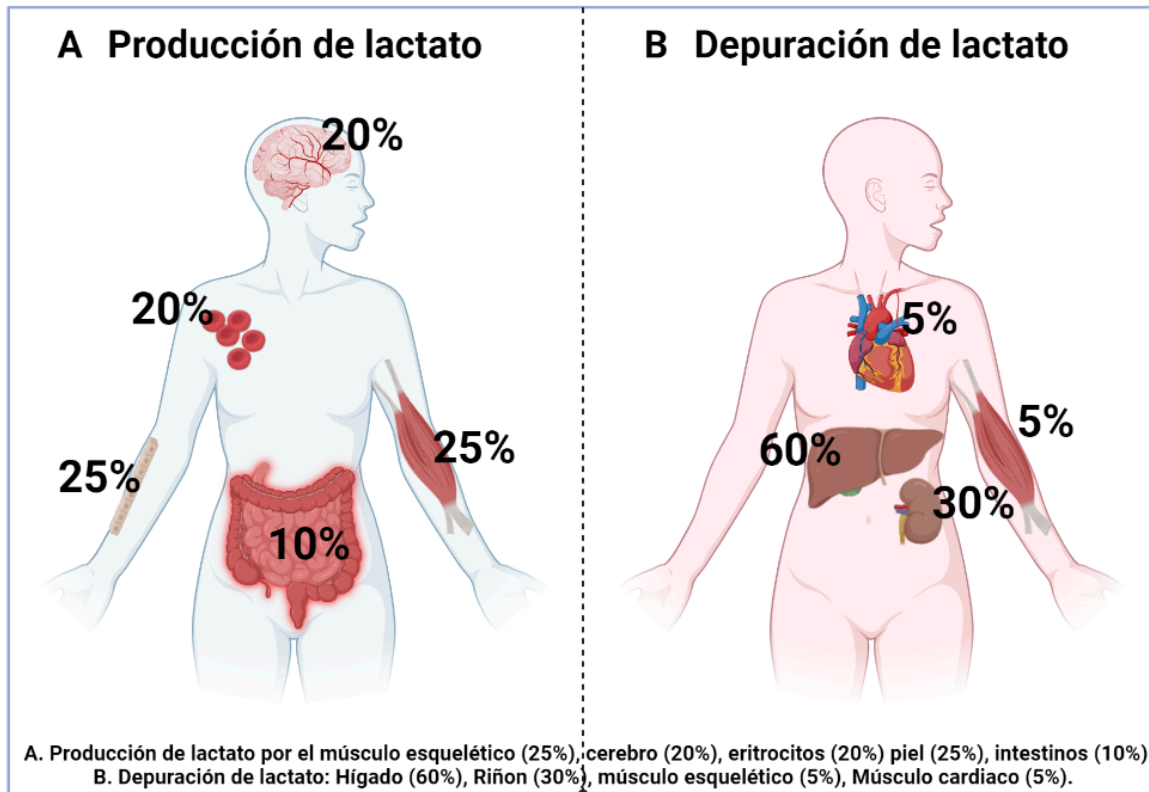
El lactato es considerado como un compuesto de desecho derivado del metabolismo anaeróbico, pero se ha demostrado que participa en diferentes funciones como en condiciones de ejercicio físico o fatiga muscular, en condiciones bajas de oxigenación (28). Participa en 2 tipos de lanzaderas, se encarga de alimentar diferentes tipos de células entre las cuales se encuentran neuronas, hepatocitos, miocitos, podocitos, células de la

piel, eritrocitos, enterocitos (28). El lactato que llega al hígado ingresa a la vía metabólica conocida como ciclo de Cori en donde sale de la célula hacia la sangre, viaja por el torrente sanguíneo hasta el hígado y es en este órgano donde se inicia la gluconeogénesis: la formación de glucosa por medio de otro sustrato diferente a la glucosa, en este caso lactato (28).

El aumento de la concentración de lactato ocurre generalmente cuando la demanda de energía en tejidos (principalmente músculo esquelético) sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre. Bajo estas condiciones la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH) no alcanza a convertir el piruvato a Acetil-CoA lo suficientemente rápido y el éste comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción por procesos de retroalimentación negativa, si no fuera porque la enzima lactato deshidrogenasa reduce el piruvato a lactato.

La hiperlactatemia generalmente se asocia con condiciones de hipoxia tisular; sin embargo, éste no es siempre su mecanismo, porque las concentraciones en sangre dependen del equilibrio de dos factores: su producción y su depuración como se evidencia en la figura 5.

Figura 5. Órganos responsables de la producción y depuración de lactato



Fuente: Elaboración propia con información recolectada de Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis (29).

Alguna alteración en los órganos que depuran o producen lactato puede llevar a sufrir de hiperlactatemia la cual se puede clasificar en dos tipos cómo se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación clásica de la hiperlactatemia según causa asociada.

Clasificación	Causa común	Ejemplo
Tipo A (anaeróbicos)	Hipoxia	Hipoxia tisular en cualquier parte del cuerpo.
Tipo B (No anaeróbicos)	B1 (enfermedades subyacentes)	Insuficiencia renal o hepática.
	B2 (producida por fármacos)	Efecto de la metformina.
	B3 (Errores del metabolismo)	Errores innatos del metabolismo.

Fuente: Elaboración propia con información recolectada de Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis (29).

En condiciones especiales como el paciente crítico la producción de lactato está alterada, se produce en mayor proporción en los eritrocitos y se agregan nuevos sitios de producción: pulmones, leucocitos, tejidos espláncnicos y sitios locales de infección e inflamación. Existen otros tipos de hiperlactatemia como lo son (29).:

- La leucocitosis asociada o no con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- Ejercicio físico.
- Metabolismo anaerobio de bacterias en infecciones severas.
- Aumento de la glucólisis y gluconeogénesis secundario a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o a sepsis.
- Los pacientes que recibieron trasplante, que comúnmente tienen concentraciones elevadas de lactato de manera permanente.

En los pacientes con cáncer se ha descrito un fenómeno particular en el que se encuentra una hiperlactatemia sin presentar condiciones anaeróbicas a lo cual se ha denominado efecto Warburg y que su finalidad es garantizar la supervivencia de la célula cancerosa.

4.3. Tratamiento farmacológico

Posterior al diagnóstico, el paciente ingresa a remisión sujeto a un protocolo de quimioterapia que incluye una fase de inducción, postinducción y mantenimiento (9), (30), (31),(32),(33). El tratamientos incluyen la administración de prednisona 60 mg/m² acompañado de medicamentos citotóxicos (34), cuya función terapéutica consiste en la inducción de muerte celular a partir de mecanismos desencadenados por la interacción entre Glucocorticoides (GC) y Receptores de Glucocorticoides (GR) (35).

Los esquemas de tratamiento de la LLA buscan la eliminación de un 95 % de las células malignas y normales en la médula ósea a través de múltiples medicamentos que en general incluyen vincristina, un corticoesteroide, una antraciclina y ciclofosfamida o asparaginasa adicional a dosis de quimioterapia intratecal (36) en la fase de inducción. Seguida de la consolidación que en general incluye ciclos de quimioterapia intensiva con dosis altas de metotrexate con adición o no de asparaginasa y dosis altas de citarabina con un número de bloques variable dependiendo del esquema, la respuesta y el grupo de riesgo (9), (37). Una vez terminada esta fase, los pacientes ingresan a un programa de mantenimiento con antimetabolitos orales y vincristina en dosis mensuales por dos años con o sin refuerzos periódicos (31),(32).

4.3.2. Tratamiento típico de la leucemia aguda

El principal tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en adultos es generalmente quimioterapia a largo plazo (38).

Por lo general, el tratamiento consiste en tres fases: Inducción (inducción de la remisión), consolidación (intensificación), trasplante y mantenimiento. El tratamiento total tarda aproximadamente 2 años, siendo la fase de mantenimiento la que requiere más tiempo.

La LLA se puede propagar al área que rodea el cerebro y la médula espinal. Algunas veces, esto ya ha ocurrido cuando se realiza por primera vez el diagnóstico. Esta propagación se descubre cuando el médico realiza una punción lumbar y se descubren células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro y la médula espinal. Aun cuando no se descubren células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico, es posible que se puedan extender hasta allí posteriormente. Por esta razón, una parte importante del tratamiento es la profilaxis del sistema nervioso central, un tratamiento que reduce el riesgo de que la leucemia se propague al área alrededor del cerebro o la médula espinal (39).

4.3.3. Prefase

La fase de pretratamiento o prequimioterapia, se refiere al período de tiempo antes de que un paciente recibe quimioterapia. Durante esta fase, se llevan a cabo una serie de evaluaciones y pruebas para determinar la mejor opción de tratamiento y para asegurarse de que el paciente sea apto para recibir quimioterapia (40). La prefase puede incluir pruebas de diagnóstico, como escaneos y biopsias, así como evaluaciones de la función hepática y renal, el recuento sanguíneo y la salud general del paciente. También se pueden administrar medicamentos para prevenir o tratar los efectos secundarios de la quimioterapia, como náuseas y vómito.

Por lo general se administra un corticoide por un periodo de 7 días como lo muestra la tabla 3.

Tabla 3. Dosis de prednisolona administrados y vía en prefase.

Medicamento	Dosis	Vía	Días
Prednisolona	60mg/mt2	Oral	1 a 7 días
	15 mg	Intratecal	5 días

Adaptada de Esquema de tratamientos para LLA, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

4.3.4. Inducción

El objetivo de la quimioterapia de inducción es lograr que la leucemia entre en remisión, esto significa que ya no se encuentran células leucémicas en las muestras de médula ósea (en la biopsia de la médula ósea) (38), que regresan las células normales de la médula y que los recuentos de células sanguíneas regresan a niveles normales. Sin embargo, una remisión no es necesariamente una cura, ya que las células leucémicas aún pudieran estar en algún lugar del cuerpo (33).

La quimioterapia de inducción generalmente dura alrededor de un mes. Puede que se usen diferentes combinaciones de medicamentos de quimioterapia, aunque generalmente incluye:

- Vincristina (alcaloide para detener el crecimiento de células cancerosas)
- Dexametasona o prednisona (glucocorticoide)
- Un medicamento con antraciclina, como doxorubicina (Adriamycin) o daunorrubicina.

En función de los factores pronósticos del paciente, algunos regímenes también pueden incluir ciclofosfamida, L-asparaginasa (o pegaspargasa), y altas dosis de metotrexato o citarabina (ara-C) como parte de la fase de inducción (30), en la tabla 4 se puede observar el esquema de medicamentos que se pueden utilizar en la fase de inducción. . Para aquellos pacientes con LLA cuyas células leucémicas tienen un cromosoma Filadelfia positivo, con frecuencia también se incluye un medicamento de terapia dirigida, como imatinib (Gleevec) o dasatinib (Spycel) (9).

Tabla 4. Esquema de medicamentos utilizados en la fase de inducción.

Medicamento	Dosis	Vía	Días
Prednisolona	60 mg/mt2	Oral	1 a 14 días
Daunirubicina	50 mg/mt2	Intravenosa	Días 1,2 y 3
Daunorubicina	30 mg/mt2	Intravenosa	Días 15 y 16
Vincristina	2 mg	Intravenosa	Días 1, 8, 15 y 22
L-asparaginasa	6000 u/mt2	Intravenosa	Días 8,10,12,20,22,24,26 y 28
Ciclofosfamida	500 mg/mt2	Intravenosa	Día 16
Filgrastim	300 mc/gr	Intravenosa	Días 1 y 8

Adaptada de Esquema de tratamientos para LLA, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Para los pacientes de edades avanzadas (generalmente mayores de 65 años) o que presentan comorbilidades, puede que sea necesario reducir las dosis de los medicamentos. El primer mes de tratamiento es intensivo, y pueden ocurrir complicaciones infecciosas que prolonguen la estancia hospitalaria (38).

La mayoría de las veces la leucemia entra en remisión con quimioterapia de inducción. Sin embargo, se requiere una profilaxis o tratamiento del sistema nervioso central para evitar

que las células leucémicas se propaguen al sistema nervioso central (profilaxis SNC) o para tratar la leucemia que se ha propagado al SNC, mediante la quimioterapia intratecal (9), (41), en donde se suministra metotrexate, citarabina o un esteroide, como prednisona (9).

4.3.5. Consolidación (intensificación)

Si la leucemia entra en remisión, la siguiente fase es la consolidación, en donde los medicamentos se administran en dosis altas, y por lo general, en este momento se continúa con el tratamiento/profilaxis SNC (9), (42). También se continúa con un medicamento de terapia dirigida, como el imatinib, para pacientes cuyas células leucémicas tienen el cromosoma Filadelfia (43).

Algunos pacientes que están en remisión, como aquellos que tienen ciertos subtipos de LLA u otros factores pronósticos desfavorables, o que presentan un alto riesgo de recurrencia de la leucemia (recaída), se contempla alotrasplante de células madre (SCT), especialmente para aquellos que tienen un hermano o hermana que podría ser un buen donante compatible (9).

4.3.6. Mantenimiento

Después de la consolidación, generalmente el paciente entra en un programa de mantenimiento con quimioterapia que consiste en metotrexato y 6-mercaptopurina (6-MP). En algunos casos, esto se puede combinar con otros medicamentos, como vincristina y prednisona (9), (44). Para aquellos pacientes con LLA, cuyas células leucémicas tienen el cromosoma Filadelfia, con frecuencia también se incluye algún medicamento de terapia dirigida, como el imatinib (9).

Usualmente el mantenimiento dura aproximadamente dos años. Por lo general, en este momento se continúa con el tratamiento/profilaxis SNC (9).

4.3.7. Tasas de respuesta al tratamiento de la LLA

Por lo general, aproximadamente de 80% a 90% de los adultos tendrá remisión completa en algún momento durante estos tratamientos. Esto significa que ya no se observará la presencia de células leucémicas en la médula ósea (9). Desafortunadamente, cerca de la mitad de estos pacientes sufren una recaída, por lo que la tasa general de curación es de 30% a 40%. Reiteramos que estas tasas varían mucho dependiendo del subtipo de LLA y de otros factores pronósticos. Por ejemplo, las tasas de pacientes curados suelen ser más altas en los pacientes que son más jóvenes.

Si la leucemia es refractaria, o sea, si no desaparece con el primer tratamiento (lo que sucede en aproximadamente 10% a 20% de los pacientes), entonces se pueden intentar dosis más intensivas o medicamentos nuevos de quimioterapia, aunque es menos probable que surtan efecto. La inmunoterapia puede ser una opción para los pacientes con LLA de células B. Se puede intentar un trasplante de células madre si la leucemia se puede poner al menos en remisión parcial (9). También se pueden considerar estudios clínicos de nuevos métodos de tratamiento (9).

Si la leucemia entra en remisión con un tratamiento inicial, pero luego regresa (recaída), con mayor frecuencia lo hará en la médula ósea y la sangre. Ocasionalmente, el cerebro o el líquido cefalorraquídeo será el primer lugar donde recurra (9).

En estos casos, algunas veces es posible poner la leucemia en remisión otra vez con más quimioterapia, aunque es posible que esta remisión no dure. El método de tratamiento puede depender de lo pronto que recurra la leucemia después del primer tratamiento. Si la

recaída ocurre después de un intervalo prolongado, se puede usar el mismo tratamiento o uno similar para intentar una segunda remisión. Si el intervalo de tiempo es más corto,

Si la leucemia no desaparece o continúa recurriendo, con el tiempo el tratamiento con quimioterapia probablemente no sea útil. Si un trasplante de células madre no es una opción, el paciente puede considerar un estudio clínico de tratamientos más nuevos.

4.3.8. Tratamiento paliativo

En algún momento, puede que sea evidente que es extremadamente poco probable curar la leucemia con tratamiento adicional, incluso estudios clínicos (9). En este momento, el enfoque del tratamiento puede cambiar para controlar la leucemia y sus síntomas por tanto tiempo como sea posible, en lugar de tratar de curarla. A esto se le puede llamar tratamiento paliativo o atención de apoyo. Por ejemplo, el médico puede recomendar una terapia menos intensiva para tratar de retrasar el crecimiento de la leucemia en lugar de tratar de curarla (9).

4.4. Consideraciones nutricionales en pacientes con LLA

La persona con LLA presenta por un lado síntomas de la enfermedad, la adaptación metabólica propia del cáncer y el tratamiento que se le está suministrando, pero también presenta requerimientos nutricionales elevados debido al aumento en el gasto energético, pérdida de peso, pérdida de masa muscular alteraciones nutricionales y deficiencias de vitaminas y minerales. Por este motivo la alimentación y la nutrición en el paciente con LLA juega un papel fundamental para lograr el objetivo terapéutico de recuperación total de la enfermedad.

Los macronutrientes son proteína, grasas y carbohidratos, son moléculas que necesita el organismo en grandes cantidades para desempeñar funciones como nutrir al cuerpo, estas

macromoléculas proporcionan calorías necesarias para realizar diferentes procesos biológicos necesarios y mantener la homeostasis corporal.

4.4.2.1. Carbohidratos y su relación con el cáncer

Los carbohidratos son una macromolécula la cual aporta 4 kcal por gramo y son compuestos que están formados por Carbono (C), Hidrogeno (H) y oxígeno (O), En las metas de ingesta de macronutrientes para la población colombiana el Rango de Distribución Aceptable de Macronutrientes (AMDR) para los carbohidratos es de 50 a 65%, cabe resaltar que el piruvato y lactato son compuestos carbonados, los carbohidratos pueden ser simples o complejos dependiendo del largo de la cadena en su estructura química, existen desde almidones que son grandes cadenas de carbohidratos o polisacáridos hasta monosacáridos como glucosa, galactosa y fructosa. En otras palabras, los carbohidratos son cadenas de glucosa, galactosa o fructosa como por ejemplo la sacarosa o azúcar de mesa, este es un disacárido formado con 1 molécula de glucosa + 1 molécula de fructosa y entre menos moléculas tenga un carbohidrato es considerado como carbohidrato simple así mismo su proceso de absorción en el tránsito intestinal será más rápido. Las dietas para pacientes con cáncer generalmente proponen un modelo de restricción de azúcares simples y reducción de hasta el 50% del aporte de carbohidratos de la dieta (45) ya que si se continua con un alto aporte de estos compuestos incrementa el crecimiento celular, tiende a empeorar el efecto Warburg de las células cancerosas y se relaciona con peores desenlaces a nivel general (16),(45),(46),(47). Otra respuesta que se da es el aumento de la insulina debido a hiperglucemias asociadas con el consumo de carbohidratos, se ha demostrado que la insulina es una hormona que se relaciona de manera lineal con la tumorigénesis de diferentes tipos de cáncer (46).

Consumir grandes cantidades de carbohidratos simples en la dieta se ha relacionado con patologías como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades renales y diferentes tipos de cáncer (45), por lo tanto mantener una dieta controlada en carbohidratos y de carbohidratos simples no solo ayuda a prevenir el cáncer si no que se asocia con más beneficios para la salud en general.

4.4.2.2. Proteínas y su relación con el cáncer

Son macromoléculas indispensables para la formación de tejido, procesos de división celular y procesos de cicatrización y curación, proporcionan 4 calorías por gramo consumido y su AMDR es del 14 al 20%. Están conformadas por largas cadenas de aminoácidos conformados por Carbono (C), Hidrogeno (H), oxígeno (O) y Nitrógeno (N). Las proteínas en el cáncer representan la fuente de precursores para la síntesis de biomasa que requiere la célula cancerosa, la biosíntesis de biomasa requiere de nucleótidos y esta a su vez requiere de nitrógeno (46). Las dietas en cáncer generalmente restringen alimentos fuentes de aminoácidos como la glutamina y la arginina ya que éstas son fuente de nitrógeno y se cree que potencia la proliferación de las células cancerosas (48).

4.4.2.3. Glutamina como el aminoácido más estudiado en relación con el cáncer.

La glutamina es uno de los 20 aminoácidos de los que se componen las proteínas y es el más abundante en la sangre (48), presenta una característica particular y es que en su estructura molecular tiene 2 moléculas de nitrógeno igual que la arginina y desempeña funciones como favorecer la proliferación de la célula, brindar nitrógeno para formación de otros aminoácidos o compuestos proteicos, y se ha demostrado que las células con cáncer consumen más glutamina que glucosa en especial en cáncer de seno (46). Además la

glutamina se puede utilizar como sustrato energético para la producción de lactato en la célula cancerosa, participa en el ciclo de Krebs formando alfa-cetoglutarato, prolina, valina, arginina o aspartato que también son intermediarios del ciclo de Krebs y puede convertirse en oxalacetato que posteriormente se convertirá en piruvato y este a lactato (48), con una restricción de carbohidratos no basta para detener la reprogramación metabólica que presenta la célula y con restricción de glutamina tampoco se logra ya que con otros sustratos como otros aminoácidos u otras macromoléculas se podrá alimentar el efecto Warburg en la célula.

4.4.2.4. Grasas y su relación con el cáncer

Las grasas o lípidos son macromoléculas que están conformados por Carbono (C), Hidrogeno (H), oxígeno (O) y glicerol, son insolubles en agua y tienen funciones metabólicas esenciales como precursores en la síntesis de hormonas esteroides, ácidos biliares y vitaminas liposolubles, prostaglandinas y leucotrienos, regulación de la temperatura corporal, componen las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas, actúan como aislantes eléctricos (mielina) (49), tienen función energética participando en la beta-oxidación de ácidos grasos y lipogénesis, los lípidos aportan 9 calorías por gramos es una macromolécula altamente energética y proporciona del 25 al 35% de las calorías diarias en una dieta normal. Los ácidos grasos al igual que las otras macromoléculas ingresan al ciclo de Krebs lo cual se traduce que pueden crear piruvato y a su vez lactato, adicionalmente en el cáncer se ha relacionado eventos como la lipólisis y la lipogénesis en procesos de construcción y reparación de membranas celulares y procesos de división celular (46), existen diferentes estudios clínicos que asocian altos niveles de ácidos grasos libres a nivel sérico con mayor proliferación celular en células tumorales en leucemia, y que

si se logra bloquear los receptores de ácidos grasos presentes en las células se podría lograr el disminuir el crecimiento celular (50), (51), (52).

En las dietas cetogénicas se ofrece un aporte de grasas considerablemente alto desde un 50 a 90% esta estrategia simula el ayuno pero con la ventaja de recibir la cantidad de calorías permitiendo la disminución del crecimiento celular en células cancerosas (46),(53),(54), durante los últimos años se ha revelado que el metabolismo de los lípidos prepara el microambiente del cáncer y facilita el desarrollo del cáncer (46). Los adipocitos, el principal depósito de lípidos del cuerpo, interactúan intensamente con las células cancerosas a través de vías paracrinas o endocrinas (46). Los factores liberados por los adipocitos, como las hormonas (leptina), las moléculas de la MEC (colágeno VI y endotrofina) y los metabolitos (glutamina y creatina), contribuyen al crecimiento, la metástasis y la quimiorresistencia de las células cancerosas (46).

El metabolismo de los macronutrientes, como los carbohidratos, los aminoácidos y los lípidos, se reconfigura de forma individual o sistemática en los cánceres según el estadio y progresión de la enfermedad (46), lo cual brinda los sustratos metabólicos necesarios para lograr su supervivencia y continuar con la proliferación celular.

4.4.2.5. Vitaminas y su relación con el cáncer

Son compuestos esenciales que se necesitan en pequeñas cantidades para funciones vitales como el metabolismo normal, el crecimiento, reparación celular y adecuado funcionamiento del sistema inmune. La mayoría de las vitaminas no pueden ser producidas en cantidad suficiente y deben ser obtenidas de la alimentación (55).

Se clasifican en dos grandes grupos:

-
- Hidrosolubles: se disuelven en agua y no se almacenan en el cuerpo (complejo B y la vitamina C).
 - Liposolubles: se disuelven en grasa y pueden almacenarse en el organismo (vitaminas A, D, E y K) (56) (55).

Se han observado asociaciones entre el consumo de vitaminas y la prevención o el tratamiento del cáncer, especialmente en patrones alimentarios como la dieta mediterránea. Asimismo, se han desarrollado ensayos clínicos que buscan frenar la progresión de la enfermedad mediante la administración de vitaminas. Un ejemplo destacado es el uso de vitamina C, cuyos resultados preliminares han sido prometedores (57). En resumen, aunque la mayoría de las vitaminas tienen potencial como agente preventivo y terapéutico en el cáncer, su papel definitivo aún no está claro y requiere más investigación para establecer conclusiones sólidas.

4.4.2.5.1. Vitamina C en el tratamiento del cáncer.

Es una vitamina hidrosoluble necesaria para el crecimiento y reparación de tejidos, para la formación de proteínas en piel, tendones, ligamentos y vasos sanguíneos, sanar heridas ya que interviene en el proceso de cicatrización, mantenimiento de cartílagos, huesos y dientes, entre otras. Actúa como antioxidante que bloquea parte del daño causado por los radicales libres. El ácido ascórbico se ha correlacionado con diferentes efectos anticancerígenos en los cuales tiene efectos en los de la proteólisis del factor inducible por hipoxia disminuyendo la angiogénesis, regulación epigenética participando en la supresión de genes tumorales (57). La vitamina C y el tratamiento del cáncer sigue siendo un área de investigación en desarrollo. Aunque algunos estudios clínicos y metaanálisis sugieren que la vitamina C, especialmente cuando se consume de fuentes naturales, puede tener

efectos preventivos en ciertos tipos de cáncer como el de mama y pulmón, los resultados son inconsistentes (58).

La eficacia de la vitamina C como tratamiento coadyuvante en el cáncer depende de múltiples factores, como la dosis, la vía de administración (oral o intravenosa), los niveles plasmáticos alcanzados, el tipo y estado del cáncer, y las características individuales del paciente (genética, dieta, estilo de vida) (57). Los estudios clínicos han mostrado resultados prometedores en combinación con terapias como gemcitabina y erlotinib en cáncer de páncreas, pero aún se necesitan ensayos clínicos de fase II y III bien estructurados para confirmar su efectividad (57) (58).

4.4.2.6. *Minerales y su relación con el cáncer*

Son micronutrientes esenciales necesarios en pequeñas cantidades para llevar funciones vitales como la formación de huesos y dientes, la regulación del equilibrio hídrico y ácido-base, la transmisión nerviosa, la contracción muscular, etc. El organismo no puede sintetizarlos, se obtienen de la dieta. Se clasifican en macrominerales (calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio y cloro) y oligoelementos o microminerales (hierro, zinc, cobre, manganeso, yodo y selenio) (56), (59). En general los minerales hacen parte de una alimentación adecuada y se han estudiado algunos en relación con la aparición del cáncer sin llegar a destacar algunos en particular para contrarrestar la enfermedad, sin embargo, falta investigar a fondo sobre el tema y resaltar la importancia de estos minerales a nivel sérico en el tratamiento de la enfermedad.

4.4.2.7. *Otros compuestos bioactivos de los alimentos y su asociación con el cáncer*

Los compuestos bioactivos son sustancias presentes en alimentos, especialmente en plantas, que tienen la capacidad de influir en procesos biológicos del organismo, promoviendo la salud y reduciendo el riesgo de enfermedades, incluido el cáncer. A diferencia de los nutrientes esenciales (vitaminas, minerales, proteínas, etc.), los compuestos bioactivos no son estrictamente necesarios para la supervivencia, pero su consumo regular se asocia con numerosos beneficios para la salud. Algunos ejemplos son los polifenoles, carotenoides, flavonoides, glucosinolatos, fitoesteroles, ácidos grasos omega-3, terpenos, etc.

La investigación ha demostrado que muchos compuestos bioactivos pueden ejercer efectos protectores contra el cáncer en diferentes etapas de su desarrollo. A continuación, se detallan algunos de los mecanismos clave:

- **Actividad Antioxidante:** Los compuestos bioactivos, como los polifenoles y carotenoides, son potentes antioxidantes que neutralizan los radicales libres. Los radicales libres pueden dañar el ADN, las proteínas y los lípidos celulares, lo que puede conducir a mutaciones y al desarrollo del cáncer. Al reducir el estrés oxidativo, los compuestos bioactivos ayudan a proteger las células del daño.
- **Propiedades Antiinflamatorias:** La inflamación crónica es un factor de riesgo conocido para varios tipos de cáncer. Muchos compuestos bioactivos, como la curcumina (presente en la cúrcuma) y los ácidos grasos omega-3, poseen propiedades antiinflamatorias que pueden suprimir las vías de señalización proinflamatorias y reducir el riesgo de cáncer asociado a la inflamación.
- **Modulación de las Vías de Señalización Celular:** Los compuestos bioactivos pueden interactuar con diversas vías de señalización celular que regulan el crecimiento, la diferenciación, la proliferación y la muerte celular. Por ejemplo, pueden:

- Inducir la Apoptosis: Promover la muerte programada de células cancerosas, impidiendo su crecimiento descontrolado.
- Inhibir la Proliferación Celular: Ralentizar o detener la división de células tumorales.
- Suprimir la Angiogénesis: Inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento del tumor.
- Inhibir la Metástasis: Reducir la capacidad de las células cancerosas para migrar y formar nuevos tumores en otras partes del cuerpo.
- Desintoxicación y Modulación Enzimática: Algunos compuestos bioactivos, como los glucosinolatos (en vegetales crucíferos como el brócoli), pueden modular la actividad de enzimas involucradas en la desintoxicación de carcinógenos. Esto significa que pueden ayudar al cuerpo a eliminar sustancias tóxicas que podrían causar cáncer.
- Modulación de la Microbiota Intestinal: Juega un papel crucial en la salud y en la prevención de enfermedades. Algunos compuestos bioactivos pueden modular la composición y función de la microbiota, lo que puede influir en la respuesta inmune, el metabolismo y la producción de compuestos beneficiosos (como los ácidos grasos de cadena

Cabe resaltar que la acción anticancerígena depende del tipo de compuesto, la dosis, el contexto metabólico del paciente y las características del tumor) que tienen efectos anticancerígenos.

4.4.2.7.1. Ejemplos de compuestos bioactivos y su efecto protector contra la prevención o progresión del cáncer

4.4.2.7.1.1. Cafeína

Es una sustancia psicoestimulante del sistema nervioso central que posee propiedades antioxidantes inhibiendo procesos dañinos de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS),

estrés oxidativo y daño al ADN (61),(62),(62), (63). Actualmente se considera una dosis segura de 400-450 mg/día (equivale aproximadamente de 4 a 6 tazas de café pero depende ser tipo de café y la concentración del mismo), con una biodisponibilidad del 100% y una vida media de 4 a 9 horas. La cafeína está compuesta por tres sustancias activas: paraxantina (84%), teobromina (12%) y teofilina (4%) los cuales tienen sus propios efectos en el organismo (62). Presenta una estructura química similar a la adenosina, la cual bloquea los receptores de adenosina en las células nerviosas y causando una liberación prolongada de neurotransmisores los cuales generan los efectos estimulantes (62). En el cáncer la cafeína muestra un efecto inverso o protector con la aparición de diferentes tipos de enfermedades oncológicas a nivel, renal, pulmón, colon, hepático, tumores del tracto gastrointestinal y páncreas evidenciando que actúa sobre el bloqueo del factor de necrosis kappa-beta (NF-kB) interviniendo en la proliferación celular de las células cancerosas (61),(62),(62), (63).

4.4.2.7.1.2. Cúrcuma

Es una planta de origen asiático utilizada como especia en gastronomía la cual contiene un compuesto activo llamado curcumina (77%) con un gran poder antioxidante, se ha asociado su efecto en cáncer interviniendo en procesos como, inhibición de factores de transcripción, factores de crecimiento tumoral, citoquinas inflamatorias, expresión de proteínas apoptóticas, proteínas quinasas, receptores, supervivencia y proliferación de proteínas y células cancerosas lo cual genera efectos específicos para el cáncer logrando disminución de la proliferación celular, disminución de la migración, aumentando la detección del ciclo celular, disminuyendo la formación de colonia (64),(65),(66).

La curcumina tiene una biodisponibilidad del 25% con una vida media de 4 a 6 horas y su consumo para una dosis terapéutica debe ser de 400 a 600 mg/día (166 gramos de raíz

fresca o 84 gramos en polvo), para efectos farmacológicos de 8 g/día hasta 12 g/día (333 gramos de raíz y 166 gramos en polvo) (66).

Dentro del mundo del cáncer siempre se ha realizado la pregunta de qué alimentos debemos consumir en la dieta para prevenir o tratar la enfermedad y existen diferentes metodologías de manejar la alimentación en los pacientes las cuales se irán abordando una a una.

4.4.3. Estrategias dietéticas enfocadas al tratamiento del cáncer

En primer lugar se encuentra la restricción calórica la cual es una reducción de la cantidad de calorías consumidas en la dieta por debajo de los requerimientos nutricionales que necesita la persona, generalmente se realiza una disminución del 20 al 40% de las calorías del gasto energético total (67), se basa en el concepto de privar a las células de sustratos energéticos necesarios para la supervivencia y proliferación (67), en diversos estudios la restricción calórica disminuye el crecimiento tumoral en diferentes tipos de cáncer (67),(46). Se debe considerar realizar la restricción calórica de forma individualizada evaluando previamente el estado nutricional de la persona, patrón alimentario y el costo beneficio de la intervención terapéutica (67).

4.5. Evaluación del consumo de alimentos

Existen herramientas de recolección de información de forma sencilla de aplicar y que reporta gran cantidad de información para determinar el consumo de alimentos y nutrientes en una persona o grupo de personas. El análisis de la ingesta de alimentos permite estimar en un rango de tiempo específico, permitiendo detectar e identificar situaciones de riesgo y permiten relacionar los hábitos alimentarios con la aparición de patologías nutricionales (68).

Existen diferentes métodos para estimar la ingesta de alimentos. Cada uno de ellos presenta ventajas e inconvenientes que es necesario valorar en función del tipo de información que se desea obtener. Es posible combinar varias técnicas de manera complementaria (69).

Para la evaluación del consumo de alimentos a nivel individual, se pueden diferenciar dos grandes grupos retrospectivos y prospectivos (70),(71).

Las encuestas retrospectivas son métodos que recogen Información sobre la ingesta de alimentos en el pasado, ya sea inmediato o muy lejano (recordatorio de 24 horas, historia dietética y cuestionario de frecuencia de consumo), cómo se evidencia en la tabla 5:

Tabla 5. Métodos de evaluación del consumo de alimentos retrospectivos.

Método	Ventajas	Desventajas
Historia Dietética	<ul style="list-style-type: none"> ● Puede dar una descripción más completa y detallada de la ingesta habitual y pasada que los otros métodos. ● Puede aplicarse a individuos analfabetos. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Requiere de un entrevistador muy entrenado en el tema. ● Necesita tiempo y mucha cooperación por parte del entrevistado. ● No existe un procedimiento estándar para realizar el método
Cuestionario de frecuencia de consumo	<ul style="list-style-type: none"> ● Estima la ingesta habitual de un sujeto. ● Es rápido y sencillo de administrar. ● No altera el patrón de consumo actual. ● No requiere de entrevistadores entrenados. ● Tiene un costo bajo. ● Clasifica sujetos por categorías de consumo. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Para su desarrollo se requiere mucho esfuerzo y tiempo. ● Validez relativa (si los patrones dietéticos son muy diferentes a los del formulario). ● Requiere memoria de los hábitos alimentarios del pasado. ● Poca precisión en la estimación y cuantificación de las raciones. ● No es útil en analfabetos, ancianos y niños.

		<ul style="list-style-type: none"> ● Presenta poca validez para estimar ingesta de micronutrientes.
Recordatorio de 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> ● El tiempo de administración es corto. ● El procedimiento no altera la ingesta habitual del sujeto. ● Recordatorios seriados pueden estimar la ingesta habitual. ● Puede usarse en analfabetos. ● Su costo es moderado. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Un solo recordatorio de 24 horas no estima la ingesta habitual de un sujeto. ● Es difícil estimar el tamaño de las porciones. ● Depende de la memoria del sujeto. ● Requieren entrevistadores entrenados para su administración.

Fuente: Elaboración propia con información recolectada en Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J. Evaluación del consumo de alimentos en poblaciones: encuestas alimentarias.

Los métodos prospectivos permiten recolectar información sobre el consumo de alimentos en el mismo momento, permiten obtener información más precisa y concreta sobre el consumo de nutrientes de la persona, entre los métodos encontramos registro por pesada, registros por estimación de peso y registro por observación y pesada como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Métodos de evaluación del consumo de alimentos prospectivos.

Método	Ventajas	Desventajas
Registros por pesada	<ul style="list-style-type: none"> ● Es un método muy preciso ● No requiere de la memoria del individuo ● No es válido en niños, ancianos ni analfabetos. ● Elevado costo económico. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Requiere mucha colaboración. ● Baja tasa de respuesta. ● Puede incluir sesgos. ● Requiere mucho personal.
Registros por estimación de peso.	<ul style="list-style-type: none"> ● Tiene un costo moderado ● Mejor tasa de respuesta que el registro por pesada ● Requiere menos esfuerzo de colaboración. 	<ul style="list-style-type: none"> ● No aplicable en niños ni ancianos ni analfabetos. ● Puede inducir a modificaciones de los hábitos alimentarios, aunque menores en relación al registro por pesada.

		<ul style="list-style-type: none"> ● Riesgo de error en la estimación de pesos. ● Requiere de un gran esfuerzo de colaboración, aunque menor respecto al registro por pesada.
Registros por observación y pesada.	<ul style="list-style-type: none"> ● Es muy preciso. ● Aplicable a cualquier población. ● Elevada tasa de participación. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Costo elevado ● Es difícil prolongar este método durante mucho tiempo.
Registros combinados con análisis químicos.	<ul style="list-style-type: none"> ● Precisión en la estimación o cálculo de las raciones ingeridas. ● El procedimiento no depende de la memoria del individuo. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Requiere mucha cooperación y tiempo por parte del encuestado. ● Los patrones de ingesta habitual pueden ser influidos durante el periodo de registro. ● El costo de codificación y análisis es elevado. ● El sujeto debe saber leer, escribir y contar.

Fuente: Elaboración propia con información recolectada en Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J. Evaluación del consumo de alimentos en poblaciones: encuestas alimentarias.

5. Metodología

5.1. Diseño de Estudio

Para abordar la hipótesis del presente escrito se diseñó un modelo de estudio descriptivo donde se recolectará la información en la Clínica Universitaria Colombia e Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, en el periodo de tiempo de enero de 2024 a abril de 2025 reclutando pacientes con diagnóstico de LLA que inician fase de inducción de quimioterapia para evaluar el efecto Warburg y el tipo de alimentación que consume el individuo durante su estancia hospitalaria en la fase de inducción de la quimioterapia.

5.2. Población de Estudio

Pacientes adultos, hombres y mujeres entre los 18 a 60 años con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda de cualquier tipo, quienes van a iniciar tratamiento con quimioterapia intrahospitalaria en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y Clínica Universitaria Colombia (CUC).

5.2.2. Muestra

Para la selección de la muestra se tendrán en cuenta los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

5.2.2.1. Criterios de inclusión

- Tener diagnóstico confirmado de Leucemia Linfocítica Aguda.
- Tener una edad de 18 a 60 años.
- Iniciar el tratamiento con quimioterapia en el INC o CUC.
- Aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

5.2.2.2. Criterios de exclusión

-
- Tener diagnóstico de enfermedades como Diabetes Mellitus, VIH – SIDA, cirrosis hepática, Enfermedad renal con clasificación KDIGO igual o mayor a 2.
 - Trastorno de oxigenación grave con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg.
 - Requerir ventilación mecánica invasiva o no invasiva.
 - Estar hospitalizado en Unidad de Cuidado Intensivo cursando con choque hipovolémico, cardiogénico o séptico con APACHE mayor a 16 puntos.
 - Requerir de uso de vasopresores como noradrenalina/adrenalina mayor a 0.1 mcg/kg/minuto o dobutamina mayor de 5 mcg/kg/minuto.

5.2.2.3. Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta la información suministrada por la International Agency for Research on Cancer (GLOBOCAN) de la OMS, la Leucemia ocupa la posición número 14 en incidencia con un reporte de 5.4 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 3.3 por cada 100.000 habitantes. A nivel Colombia la incidencia es de 6.2 y la mortalidad de 4.1 por cada 100.000 habitantes (72). En Clínica Universitaria Colombia se estima una población de 30 pacientes con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfocítica Aguda quienes inician tratamiento con quimioterapia, así mismo en el Instituto Nacional de Cancerología se estima una población de 40 pacientes por año. Según los expertos en hematología de cada clínica se estima que la población que cumple con los criterios de inclusión es alrededor del 50% de los pacientes.

Para el periodo de tiempo propuesto en el estudio se cuenta con un total de 15 pacientes en CUC y 20 pacientes en INC con un total de 35 pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión quedando el cálculo de la muestra de la siguiente manera:

- Nivel de confianza del 95%
- Margen de error del 5%

- Población de 35 pacientes

Tamaño de la muestra = 33 pacientes.

5.2.3. Variables

Tabla 7. Lista de variables aplicadas en el estudio.

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Fecha de diligenciamiento	Fecha en la que se hace el registro de los datos en el formulario	No aplica	No aplica
Fecha de nacimiento	Fecha en la que se hace el registro de los datos en el formulario	No aplica	No aplica
Edad	Es la diferencia entre la fecha de la toma del dato y la fecha de nacimiento	Continua	Años
Sexo	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres morfológicos comunes.	Categórica	Femenino Masculino
Procedencia	Lugar de vivienda actual	Categórica	Urbano Rural
Nivel educativo	De acuerdo con el último grado de educación formal aprobado	Categórica	Sin escolarización Básica Primaria Básica Secundaria Media Secundaria Técnico o tecnológico Universitario Postgrado
Niveles de ingreso socioeconómico	Clasificación de nivel de una sociedad, según sus recursos. Se identifica en los recibos de servicios públicos.	Categórica	Ingresos bajos (Estrato 1 y 2) Ingresos medio - bajo (Estrato 3 y 4) Ingresos medio - alto (Estrato 5) Ingresos altos (Estrato 6)
Tipo de patología hematológica	Tipo de LLA	Categórica	LLA de células B LLA de células T
Esquema de quimioterapia	Esquema de quimioterapia prescrito para aplicación	Categórica	Esquema de quimioterapia: _____ Número de ciclos: _____
Régimen de quimioterapia		Categórico	Intensidad reducida Intensivo
Paraclínicos – laboratorio			

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Lactato	Compuesto químico resultado del metabolismo anaeróbico.	Continua	mmol/L
LDH	Enzima que convierte el piruvato en lactato	Continua	u/l
Glucometría	Cantidad de glucosa en sangre post prandial 2 horas después de consumir alimentos.	Continua	mg/dl
Antropometría y diagnóstico nutricional			
Peso	Cantidad de peso corporal	Continua	Kilogramos
Talla	Centímetros de altura	Continua	Centímetros
Perímetro braquial	Perímetro de la circunferencia del brazo entre el punto medio del acromion y radial	Continua	Centímetros
Perímetro de pantorrilla	Circunferencia de la parte más prominente de la pantorrilla	Continua	Centímetros
IMC	Relación de peso y estatura	Continua	Kilogramos/metros cuadrados
Clasificación del estado nutricional según IMC	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según la relación del peso y la talla de los individuos y normativa colombiana resolución 2465 de 2016.	Categórica	Desnutrición severa (< 16,0) Desnutrición moderada (16,0 - 16,9) Desnutrición leve (17,0 - < 18,5) Normal (18,5 - 24,9) Sobrepeso (25,0 – 29,9) Obesidad leve (30,0 – 34,9) Obesidad moderada (35,0 – 39,9) Obesidad severa (\geq 40,0)
% Consumo de alimentos	Cantidad de alimentos consumidos por una persona durante las 24 horas previas a la valoración.	Categórica	Todo $\frac{3}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ Nada
Análisis de la composición de calorías consumidas	Calorías consumidas en 24 horas, a través de control de ingesta o recordatorio de 24 horas utilizando la tabla de composición de alimentos de 2018.	Continua	Kcal
Análisis de la composición de	Carbohidratos consumidos en 24 horas, a través de	Continua	Gr de Carbohidrato

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
carbohidratos consumidos	control de ingesta o recordatorio de 24 horas utilizando la tabla de composición de alimentos de 2018.		
Análisis de la composición de grasas consumidas	Grasas consumidas en 24 horas, a través de control de ingesta o recordatorio de 24 horas utilizando la tabla de composición de alimentos de 2018.	Continua	Gr de grasa
Análisis de la composición de proteínas consumidas	Proteínas consumidas en 24 horas, a través de control de ingesta o recordatorio de 24 horas utilizando la tabla de composición de alimentos de 2018.	Continua	Gr de proteína
Diagnóstico Nutricional	Estado nutricional de una persona. Criterio profesional con base en medidas antropométricas y evaluación en general.	Categórica	Desnutrición severa asociada a enfermedad crónica Desnutrición moderada asociada a enfermedad crónica Eutrófico Obesidad I Obesidad II Obesidad III Obesidad mórbida
Requerimientos nutricionales	Requerimientos nutricionales calculados según guías ESPEN 2021 para paciente oncológico	Continua	Requerimiento calórico: _____ - Requerimiento proteico: _____
Porcentaje cubrimiento de requerimientos nutricionales	Comparación calorías y proteínas consumidas vs requerimientos nutricionales	Continua	Porcentaje
Prescripción de suplemento nutricional oral	Requiere de suplementación con un alimento para propósitos médicos especiales adicional a la alimentación.	Categórica	Si No
Cantidad de suplemento nutricional	Cantidad en mililitros del suplemento nutricional consumido	Continua	Cantidad en ml

5.3. Protocolo de Intervención

A continuación se describen los procedimientos a realizar a cada paciente para la medida de las variables requeridas en la investigación.

5.3.2. Inclusión de personas al estudio.

Se realiza el trabajo en conjunto con el área de hematología de las instituciones para identificar los pacientes nuevos que van a iniciar el ciclo de inducción de quimioterapia, se explica el estudio al paciente, se le explica en qué consiste, posibles riesgos que se puedan presentar, y se les hace firmar el consentimiento informado (ver anexo E) aceptando participar en el estudio. El paciente que no firme el consentimiento informado no podrá ser tenido en cuenta para participar en el estudio.

5.3.3. Aplicación de encuesta inicial

Al realizar la inclusión de la persona al estudio se realizará una encuesta inicial en donde se abordará aspectos sociodemográficos y se realizará la valoración nutricional inicial, las respuestas de la encuesta inicial las puede responder el paciente o el acompañante del paciente.

5.3.4. Valoración del estado nutricional

Se realizará tamizaje nutricional para identificación de riesgo nutricional a través de la herramienta Malnutrition Screening Tool (MST), la cual incluye 2 preguntas acerca de la pérdida de peso en los últimos 6 meses y disminución de apetito en la última semana, con una clasificación de 0 a 5 siendo una puntuación mayor o igual a 2 puntos considerado como persona con riesgo nutricional.

Para la valoración antropométrica se realizará medición del peso corporal y la estatura, utilizando una balanza electrónica y la medición de la estatura empleando un estadiómetro teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para la toma efectiva de estas medidas. Se determinarán variables como IMC, clasificación nutricional y diagnóstico nutricional.

5.3.5. Medición de lactato

Se realizará la toma de lactato por medio de un medidor portátil de lactato en sangre el cual contará con una tira reactiva para la medición. El equipo debe estar calibrado antes de realizar la toma y por medio de una punción venosa se obtendrá 1 cc de sangre, el dispositivo arrojará el reporte en máximo 60 segundos y se realizará el registro de este en la base de datos del paciente (ver anexo B y C).

La toma de lactato se realizará en el día 1, 7 y 14 de tratamiento se tomará dos horas después de consumir alimentos ya que este es el tiempo estimado para estabilizar la glucosa en sangre después de la ingesta de alimentos.

5.3.6. Aplicación de la encuesta alimentaria

Se realizarán 3 recordatorios de 24 horas combinado con un control de ingesta que será aplicado al paciente por un profesional capacitado para realizar la evaluación (nutricionista) en los días 1, 7 y 14, el cual preguntará de forma clara y ordenada el consumo de alimentos del día anterior al paciente y la cantidad consumida de cada uno de los alimentos registrando todo en un formulario para su evaluación, adicionalmente se realizará el análisis de la composición nutricional de los alimentos consumidos por el paciente con ayuda de la minuta patrón ofrecida por el servicio de alimentos de cada institución para cuantificar la cantidad de alimentos brindados y compararlos con los alimentos consumidos.

Con el fin de cuantificar las raciones, es frecuente el empleo de fotografías, modelos tridimensionales y medidas caseras estándar (vaso, taza, cuchara sopera, etc.),

En la entrevista se pregunta acerca del consumo de alimentos y bebidas ingeridos en las 24 horas precedentes a la entrevista.

La herramienta diseñada para recolección de la información incluye los 5 tiempos de comida (desayuno, merienda, almuerzo, onces y cena) suministrados por el servicio de alimentos de cada institución, suplementos nutricionales brindados por la institución y otros alimentos suministrados por terceros ya sean familiares, cuidadores o el mismo personal de salud. Esto con el fin de tener control sobre la ingesta de alimentos de cada paciente.

Cada institución cuenta con una minuta patrón la cual establece por cada tiempo de comida los componentes y la cantidad de alimentos que se va a suministrar en el día como se evidencia en la tabla 7. Adicionalmente se evidencia la cantidad de macronutrientes suministrados por día según la minuta patrón de cada clínica como se evidencia en la tabla 8.

Tabla 8. Minuta patrón de la dieta normal en clínica Universitaria Colombia.

Tiempo de comida	Alimentos	Porción servida (gramos)
Desayuno	Fruta entera	100
	Bebida láctea	180
	Proteína	60
	Energético	50
	Mantequilla	10
Nueves	Fruta entera	100
Almuerzo y cena	Sopa	200
	Proteína	80
	Cereal	80
	Tubérculo o plátano	80
	Verdura	60
	Jugo de fruta	180
	Postre	30 a 60
Onces	Lácteo	180
	Cereal	50

Tabla 9. Aporte nutricional de la minuta patrón de la dieta normal en clínica Universitaria Colombia.

Macronutrientes	Cantidad suministrada	% Valor calórico Total
Calorías	1904	90-110%
Proteína	55 gramos	12
Grasas	61 gramos	30
Carbohidratos	267 gramos	58

Al diligenciar el control de ingesta se cuenta con la información por día de lo suministrado al paciente y se preguntará por alimentos consumidos adicional a los suministrados para cuantificar la cantidad de nutrientes consumidos en 24 horas. Así mismo se debe tener en cuenta factores que afecten la absorción de los nutrientes como la presencia de síntomas de intolerancia (vómito, diarrea. Mal absorción intestinal) u otras condiciones que contraindiquen el consumo de alimentos de forma normal como mucositis o efectos secundarios de los medicamentos.






La aplicación de la encuesta se realizará en el mismo momento que se tome la muestra de lactato 2 horas después del consumo de alimentos para establecer la relación que tiene el consumo de alimentos con el aumento de lactato, adicionalmente se realizará toma de glucometría ya que en la misma tira reactiva nos proporciona los datos sin necesidad de realizar punciones adicionales.

5.4. Instrumentos

5.4.1. Consumo de alimentos

Para la recolección de información de los alimentos consumidos se utilizará el control de ingesta propuesto (ver anexo A) como se evidencia en la figura 6.

Figura 6. Control de ingesta para recolección de información sobre alimentos consumidos en 24 horas

	ALIMENTO O PREPARACIÓN	CANTIDAD SERVIDA APROX	CONSUMO				
			 NADA 0%	 1/4 (25%)	 1/2 (50%)	 3/4 (75%)	 TODO (100%)
DESAYUNO							
1							
2							
3							
4							
NUEVES							
1							
2							
ALMUERZO							
1							
2							
3							
4							
5							
ONCES							
1							
2							
CENA							
1							
2							
3							
4							
5							
SUPLEMENTO							
1							
2							
OTROS							
1							
2							

Fuente: Elaboración propia.

5.4.2. Medidor de lactato en sangre

Para la medición de lactato en sangre se utilizará el medido portátil epoc reader host NXS el cual se puede observar en la figura 7.

Figura 7. Medidor de lactato epoc reader host NXS



Fuente: Imagen tomada de <https://www.siemens-healthineers.com/>

5.4.3. Epoc data manager

Para poder realizar la recolección de los datos obtenidos mediante el epoc reader host NXS se necesita de la aplicación epoc data manager en la cual se va a poder almacenar los datos obtenidos y se le proporcionará a cada paciente un código único para la recolección de sus datos. El sistema viene incluido con la compra del dispositivo y se debe instalar en el dispositivo y en una computadora.

5.4.4. Tabla de composición de alimentos 2018

Para el análisis químico de los alimentos consumidos por los pacientes se utiliza la Tabla de Composición de Alimentos colombianos del año 2018 (ver anexo D), cuenta con

información sobre preparaciones típicas de la cultura colombiana con un desglose de la cantidad de macro y micronutrientes como se evidencia en la figura 8.

Ilustración 8. Tabla de composición de alimentos colombianos 2018

Código	Nombre del Alimento	Parte Analizada	ANÁLISIS PROXIMAL								
			Humedad (g)	Energía (Kcal)	Energía (kJ)	Proteína (g)	Lípidos (g)	Carbohidratos Totales (g)	Carbohidratos Disponibles (g)	Fibra Dietaria (g)	Cenizas (g)
A001	Almidón de maíz, crudo		8,0	370	1571	0,3	0,1	91,4	90,5	0,9	0,1
A002	Almojábana, bogotana, horneada		41,3	285	1196	13,0	12,3	30,6			2,8
A003	Almojábana, vallecaucana, horneada		29,1	341	1430	17,5	14,7	34,6			4,1
A004	Arepa de maíz precocido, con sal		60,3	163	690	3,3	0,9	35,0	34,1	0,9	0,6
A005	Arepa de maíz precocido, sin sal		61,3	156	664	3,4	0,5	34,5			0,3
A006	Arepa de maíz, asada		59,5	162	688	4,1	0,0	36,3			0,1
A007	Arepa de maíz, con queso, asada		57,3	211	884	4,8	8,4	29,0			0,5
A008	Arepa de maíz, frita		44,1	325	1355	3,4	20,3	32,1			0,1
A009	Arroz blanco, pulido, cocido, sin sal	Semilla	62,9	161	683	2,3	2,1	32,5	30,9	1,6	0,1
A010	Arroz blanco, pulido, crudo	Semilla	12,3	353	1498	6,7	0,4	80,1	79,0	1,0	0,5
A011	Arroz integral, cocido, sin sal	Semilla	11,5	370	1567	7,5	2,6	77,3	73,7	3,6	1,1
A012	Avena en hojuelas, precocida	Semilla	10,0	411	1733	16,9	7,5	64,1	54,3	9,8	1,5
A013	Brownie, de chocolate, horneado		13,6	427	1792	4,8	16,3	64,2	62,1	2,1	1,1
A014	Cebada, perlada, cruda	Semilla	12,4	385	1627	12,5	1,8	72,1	56,7	15,4	1,2
A015	Cereal para el desayuno, hojuelas de maíz, sin azúcar		3,6	383	1624	8,1	0,4	85,0	81,7	3,3	2,9
A016	Croissant, de queso, horneado		17,0	445	1860	9,2	23,0	48,9	46,3	2,6	1,9
A017	Cuchuco de cebada, crudo	Semilla	10,2	358	1518	8,4	0,7	79,4			1,3
A018	Cuchuco de trigo, crudo	Semilla	10,5	358	1520	12,8	1,2	74,0			1,5
A019	Envuelto de mazorca, precocido		63,0	186	780	4,8	7,9	23,5	22,7	0,8	0,8
A020	Galletas dulces, con relleno		1,2	516	2161	3,8	24,1	70,1	68,6	1,6	0,8
A021	Galletas dulces, cucas		5,4	390	1655	7,6	3,0	83,2			0,8
A022	Galletas dulces, de avena, con uvas pasas		6,4	451	1897	6,5	16,2	68,6	66,1	2,6	2,3
A023	Galletas dulces, sin relleno		5,4	472	1982	6,4	19,6	67,1	65,8	1,2	1,5

Fuente: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF.

Con la información suministrada por el participante sobre los alimentos y cantidades consumidas se realiza la cuantificación de calorías, gramos de proteína, gramos de carbohidratos y gramos de grasas.

5.5. Consideraciones Éticas

Esta investigación se iniciará una vez se cuente con la aprobación del comité de ética de las dos instituciones donde se realizará y comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia además se cumple con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 (oct.4) y de acuerdo con su artículo 11 se clasifica en la categoría b (riesgo ético mínimo). Se le administra el consentimiento informado (ver Anexo E) a cada paciente preseleccionado, previo a la recolección de los datos. Se permitirá acceso ilimitado a la información por el comité de ética institucional en cualquier momento.

Todo paciente que sea identificado con alteración del estado nutricional (IMC <18,5 o >24,9) o porcentaje de pérdida de peso severa o diagnóstico nutricional de desnutrición según valoración nutricional en cualquier momento del estudio, será informada al médico tratante y nutricionista encargado del servicio de hospitalización, con el fin de iniciar intervención nutricional durante la estancia hospitalaria.

Conforme a la ley 1581 de Habeas Data, toda la información obtenida de los pacientes será guardada en un disco duro externo propiedad de los investigadores quienes garantizan la confidencialidad de los datos, así como la seguridad de estos, durante y después del estudio. La base de datos se blindará con un código que no permita identificar a los pacientes del estudio una vez se complete a satisfacción la auditoría. Finalmente, los investigadores se comprometen a que la divulgación de los resultados se podrá realizar en una revista científica indexada de alto impacto y no se hará mención dentro de esta publicación de ningún dato que permita la identificación de los pacientes.

Adicionalmente, el estudio cumple con:

- Principios éticos de respeto por las personas, beneficencia y justicia de acuerdo con el informe de Belmont.

-
- Consideraciones consignadas en la declaración de Helsinki.
 - Los investigadores declaran no tener conflictos de interés.
 - El diseño se ajusta a las normas de investigación en seres humanos.
 - Los antecedentes curriculares de los investigadores garantizan la ejecución del estudio dentro de los marcos éticamente aceptables.

El grupo investigador se compromete a:

1. Mantener la privacidad y confidencialidad de los pacientes ya que la custodia de la base de datos estará a cargo del investigador principal quien garantizará la privacidad, confidencialidad y seguridad de esta.
2. Los resultados serán únicamente con fines académicos y no se tomarán decisiones clínicas adicionales sobre los sujetos incluidos en el estudio.
3. Respetar lo propuesto en las directrices de la ley de Habeas Data respetando los principios de finalidad, seguridad y confidencialidad de la información obtenida, a través de la codificación de la base, incluida la identificación del paciente y cualquier otra información sensible.
4. Enviar un informe de las conclusiones del estudio.
5. Informar los resultados del estudio y comunicar los mismos a la comunidad en general, en especial a los sujetos del estudio.
6. Los resultados del estudio serán divulgados mediante un artículo científico que podrá ser publicado en una revista especializada en el tema. En este documento no se mencionan datos de identificación de los sujetos de estudio.

5.6. Análisis Estadísticos

Para las variables continuas se utilizarán medidas de tendencia central como medianas, medias y desviaciones estándar. Las variables categóricas serán analizadas y resumidas mediante uso de frecuencias. Se evaluarán pruebas de asociación de las variables categóricas utilizando el estadístico ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de medidas de tendencia central en los casos de variables cuantitativas se efectuarán pruebas como: T de Student, o suma de rangos de Wilcoxon o Kruskal-Wallis, dependiendo de la presencia o no de normalidad en la distribución de las variables. Para todos los casos de prueba de hipótesis se utilizó un valor de significación del 5%. Para el análisis de medidas repetidas se utilizará el ANOVA para medidas repetidas.

Se describirán los resultados para las variables dependiendo de su naturaleza, las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas como medidas de tendencia central y dispersión dependiendo de la distribución de los datos, la cual será evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerando un p valor inferior a 0,05 para significancia estadística. Se presentarán visualmente por gráficos de barras apiladas y gráficos de cajas y bigotes dependiendo de la naturaleza de la variable.

Se describirán los resultados de lactato en sangre como medida de tendencia central y dispersión dependiendo de la distribución de los datos, la cual será evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerando un p valor inferior a 0,05 para significancia estadística. Posteriormente se realizará una correlación con el análisis químico de calorías, carbohidratos, grasas y proteínas consumidas en un instrumento de control de ingesta por medio de una prueba de correlación de Spearman.

6. Resultados

Se logró la participación de 19 personas de los cuales 11 (57,8%) estuvieron hospitalizados en Clínica Universitaria Colombia (CUC) y 8 (42,2%) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Este número es inferior al estimado en el cálculo del tamaño de la muestra, lo cual puede atribuirse a múltiples factores, como el rechazo a participar, las condiciones clínicas de los pacientes, la duración del estudio, el número total de personas con la enfermedad fue menor al esperado y no cumplir los criterios de inclusión. Aunque la muestra fue menor, los datos recolectados permiten realizar un análisis preliminar relevante y generar hipótesis que pueden ser exploradas en investigaciones futuras con un mayor número de participantes.

6.1. Caracterización de los participantes y determinación del estado nutricional.

Cada uno de los participantes del estudio recibió un código único de identificación y se realizó la recolección de datos socioeconómicos, tipo de enfermedad hematología y tratamiento farmacológico como se evidencia en la tabla 10 discriminados por cada uno de los participantes.

Tabla 10 Datos socioeconómicos, tipo de enfermedad hematología y tratamiento farmacológico de los participantes que ingresaron al estudio.

Código	Edad	Sexo	Lugar de residencia	Nivel educativo	Niveles de ingresos socioeconómicos	Tipo de enfermedad hematológica	Esquema de quimioterapia
MARP	58	F	Bogotá	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
GATA	34	M	Huila	Primaria	Ingresos Bajos	LLA-B	R-GRAALL-2005
RUHT	50	F	Tolima	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
AMEV	28	F	Machetá	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	GRAAL-2003
EAPA	43	M	Villavicencio	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	GRAAL-2003
AYPP	20	F	Bogotá	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	GRAAL-2003
ISTT	50	F	Yopal	Primaria	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
YIVT	32	F	Acacias	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	GRAAL-2003
JUMC	41	M	Bogotá	Primaria	Ingresos Bajos	LLA-B	Hiper CVAD
ZYGF	19	F	Bogotá	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	GRAAL-2003
JJDR	25	F	Mosquera	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	R-GRAALL-2005
ARTC	48	M	Tunja	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
CEBA	50	M	Bogotá	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
DABA	59	M	Bogotá	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Hiper CVAD
PARR	28	F	Ibagué	Bachillerato	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Mini Hiper CVAD
YAPM	20	M	Ocaña	Primaria	Ingresos Bajos	LLA-B	GRAAL-2003
WMCV	49	M	Bogotá	Primaria	Ingresos Bajos	LLA-B	Mini Hiper CVAD
SAQF	43	M	Villavicencio	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	R-GRAAL 2005
JPHS	49	M	Bogotá	Universitario	Ingresos Medio-Bajo	LLA-B	Mini Hiper CVAD

M: masculino F: Femenino LLA-B: Leucemia Linfoide Aguda de células B

Fuente: Elaboración propia.

Se agruparon los datos mediante medidas de tendencia central como se muestra en la tabla 11, encontrando un porcentaje de participación similar entre sexo masculino (52.63%) y femenino (47.37%) con una edad promedio de 39 años y la ciudad más frecuente fue

Bogotá (42,11%), adicionalmente el 100% de los participantes presentaron LLA de células B y el tratamiento más frecuente fue el hiper CVAD (36.84%).

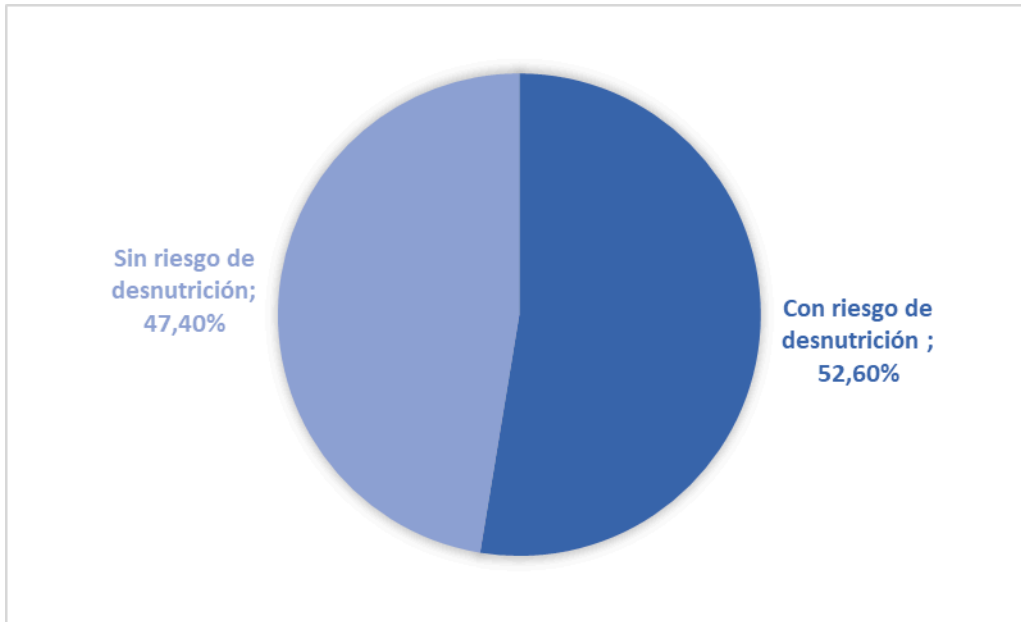
Tabla 11. Resumen de los datos generales obtenidos de los pacientes con LLA durante quimioterapia.

Variable	N	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	10	52,63%
Femenino	9	47,37%
Edad (años)	39 [+/- 3]	
Lugar de vivienda		
Bogotá	8	42,11%
Meta	3	15,79%
Tolima	3	15,79%
Cundinamarca	2	10,53%
Boyacá	1	5,26%
Casanare	1	5,26%
Norte de Santander	1	5,26%
Tipo de enfermedad hemato-oncológica		
LLA de células B	19	100,00%
Nivel educativo		
Primaria	5	26,32%
Bachillerato	6	31,58%
Universitario	8	42,11%
Esquema de quimioterapia		
Hiper CVAD	7	36,84%
GRALL 2003	6	31,58%
R-GRALL 2005	3	15,79%
Mini Hiper CVAD	3	15,79%

Fuente: Elaboración propia.

Para realizar la evaluación del estado nutricional de los pacientes se comenzó con la identificación del riesgo nutricional al ingreso de cada institución para esto se usó el Malnutrition Screening Tool (MST) encontrando que el 52,4% de los participantes presenta un riesgo de desnutrición con puntaje superior a 2 sobre 5 puntos, como se puede ver en el gráfico 1.

Gráfico 1. Porcentaje de participantes con riesgo de desnutrición al ingreso de la hospitalización.



Fuente: Elaboración propia.

Se realizó la toma de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia del brazo y circunferencia de la pantorrilla) al 100% de los participantes, cada una de estas medidas se tomó en los días 1, 7 y 14, mostrando como resultados principales el peso e IMC en los cuales se registra disminución progresiva en la media como se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Medidas antropométricas tomadas a los participantes en el día 1,7 y 14 con media y desviación estándar.

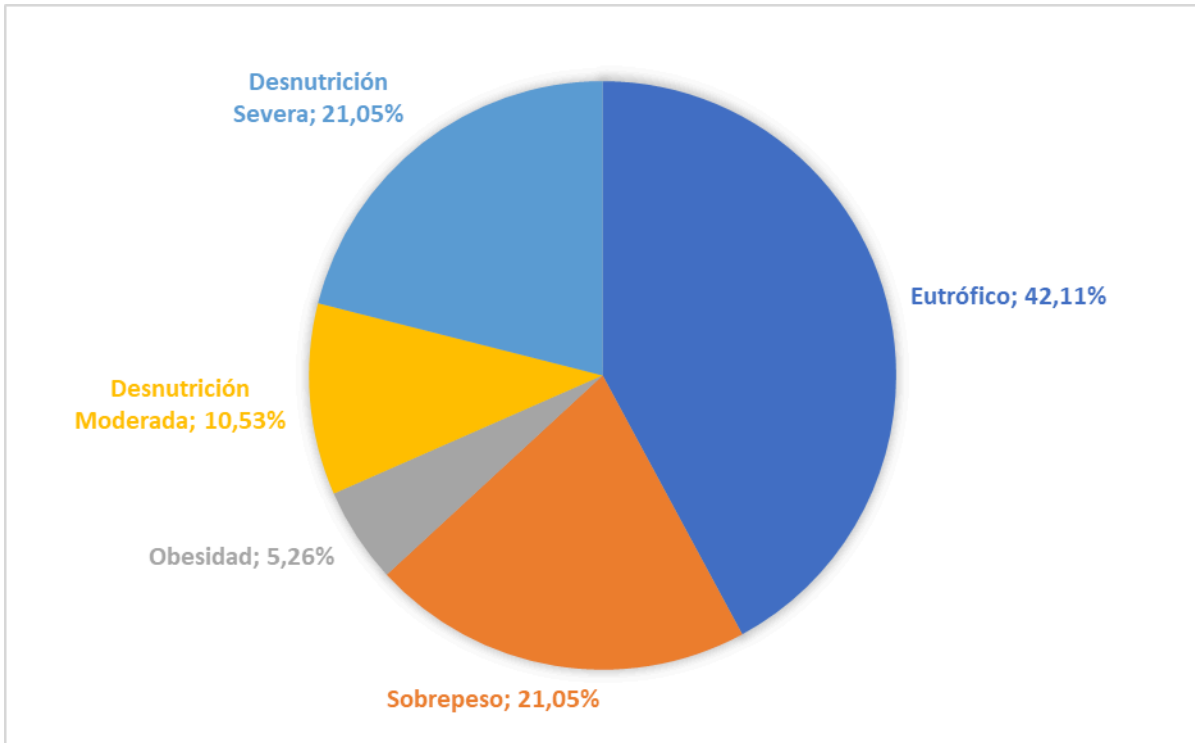
Código	Peso día 1	Peso día 7	Peso día 14	Talla	CB	CP	IMC (Kg/M2) día 1	IMC (Kg/M2) día 7	IMC (Kg/M2) día 14
MARP	66,0	65,7	65,5	159	27,8	33,0	26,11	26,0	25,9
GATA	48,5	46,9	44,4	169	23,7	29,0	16,98	16,4	15,5
RUHT	61,0	62,7	61,2	150	32,0	34,0	27,11	27,9	27,2
AMEV	59,0	59,0	57,8	160	26,0	31,0	23,05	23,0	22,6
EAPA	76,6	76,6	75,9	182	28,0	32,5	23,13	23,1	22,9
AYPP	54,8	55,2	53,1	155	26,2	36,2	22,81	23,0	22,1
ISTT	66,9	66,9	61,0	155	26,5	33,3	27,85	27,8	25,4
YIVT	51,0	49,8	50,3	157	22,0	31,3	20,69	20,2	20,4
JUMC	58,6	59,6	59,1	168	28,5	31,4	20,76	21,1	20,9
ZYGF	59,8	58,0	56,8	157	29,0	35,5	24,26	23,5	23,0
JJDR	55,1	54,0	53,8	163	24,5	33,0	20,74	20,3	20,2
ARTC	89,0	89,0	83,6	175	37,7	38,4	29,06	29,1	27,3
CEBA	98,0	89,6	81,9	164	29,0	41,5	36,44	33,3	30,5
DABA	63,6	63,4	60,5	160	27,0	34,0	24,84	24,8	23,6
PARR	62,0	62,0	62,9	175	25,0	32,0	20,24	20,2	20,5
YAPM	68,0	67,5	60,9	176	29,5	34,4	21,95	21,8	19,7
WMCV	61,1	59,6	57,3	176	25,5	28,0	19,72	19,2	18,5
SAQF	67,4	66,8	67,9	174	26,3	29,5	22,26	22,1	22,4
JPHS	78,0	79,3	78,0	166	32,0	37,0	28,31	28,8	28,3
MD	65,49	62,7	60,9	165,30	27,69	33,4	24,00	23,0	22,6
DS	12,47	11,7	10,6	9,10	3,5	3,3	4,40	4,2	3,7

MD: Media, DE: Desviación Estándar, CB: Circunferencia braquial, CP: Circunferencia de la Pantorrilla, IMC: Índice de Masa Corporal

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente se realizó la valoración nutricional completa por parte del nutricionista en donde se determinó el diagnóstico nutricional (ver gráfico 2) no por la clasificación del IMC si no por una evaluación global en donde se evidencia que el 57.89% de los participantes presentaban un grado de malnutrición ya sea desnutrición moderada a severa o sobrepeso y obesidad, cabe resaltar que para efectos del estudio no se contempló otras variables como deficiencias nutricionales de vitaminas o minerales.

Gráfico 2. Diagnóstico Nutricional de los participantes al ingreso de la institución.



Fuente: Elaboración propia.

6.2. Análisis de la concentración de lactato y glucometría.

El lactato y la LDH son los biomarcadores claves para determinar la presencia del efecto Warburg en los pacientes oncológicos, para resolver este objetivo se realizó la medición de la concentración de lactato en sangre a cada uno de los participantes en los días 1, 7 y 14 en la fase de inducción del tratamiento. Los resultados obtenidos, están detallados en la Tabla 13, donde se evidencian un predominio de hiperlactatemia en promedio del 68,41% en los tres días evaluados, adicionalmente se registraron los niveles de LDH al ingreso encontrando que el 78,94% presentaron un valor elevado. Este hallazgo sugiere que una proporción significativa de los pacientes con LLA presentaron alteraciones metabólicas compatibles con el efecto Warburg durante el tratamiento. A pesar de que algunos

pacientes no presentaron hiperlactatemia en el día 1, esto no implicó que estuvieran exentos de desarrollarla en los días posteriores. Lo que sugiere que la evaluación del lactato en un único momento no es suficiente para descartar presencia del efecto Warburg.

Tabla 13. Concentración de lactato en sangre en los participantes con Leucemia Linfocítica Aguda en los días 1, 7 y 14.

	LACTATO (mmol/l)						LDH (μ/L)	
	Día 1	Lectura	Día 7	Lectura	Día 14	Lectura	Día 1	Lectura
1	1,10	Normal	2,81	Aumentado	1,81	Aumentado	240	Aumentado
2	1,21	Normal	1,10	Normal	6,84	Aumentado	316	Aumentado
3	4,20	Aumentado	4,96	Aumentado	2,91	Aumentado	1570	Aumentado
4	0,98	Normal	2,67	Aumentado	1,10	Normal	158	Normal
5	1,29	Normal	1,40	Normal	1,20	Normal	483	Aumentado
6	5,51	Aumentado	3,22	Aumentado	2,58	Aumentado	511	Aumentado
7	4,44	Aumentado	3,58	Aumentado	2,59	Aumentado	402	Aumentado
8	3,19	Aumentado	1,98	Aumentado	2,84	Aumentado	511	Aumentado
9	7,74	Aumentado	7,73	Aumentado	7,55	Aumentado	714	Aumentado
10	1,97	Aumentado	1,90	Aumentado	2,16	Aumentado	356	Aumentado
11	2,94	Aumentado	2,86	Aumentado	2,82	Aumentado	1209	Aumentado
12	4,30	Aumentado	3,37	Aumentado	2,58	Aumentado	399	Aumentado
13	7,60	Aumentado	6,97	Aumentado	7,10	Aumentado	3510	Aumentado
14	1,29	Normal	1,64	Normal	1,21	Normal	173	Normal
15	4,40	Aumentado	3,70	Aumentado	1,30	Normal	365	Aumentado
16	0,80	Normal	1,20	Normal	0,90	Normal	195	Normal
17	7,80	Aumentado	9,10	Aumentado	11,00	Aumentado	1497	Aumentado
18	7,80	Aumentado	10,2	Aumentado	5,20	Aumentado	1401	Aumentado
19	1,20	Normal	1,10	Normal	1,20	Normal	202	Normal
% Elevados	63,15%		73,68%		68,42%		78,94%	

Fuente: Elaboración propia.

Para demostrar la relación entre la concentración de lactato con la LDH se realizó la prueba estadística de coeficiente de correlación de Spearman dado que las variables no seguían una distribución normal y este análisis permite evaluar la fuerza y dirección de las asociaciones entre variables ordinales o no paramétricas, encontrando un $\rho(\text{rho}) = 0.967$ y un valor de $p < 0.0001$ como se evidencia en la tabla 14. Esta relación directamente proporcional indica que a mayores niveles de LDH, mayores concentraciones de lactato en sangre.

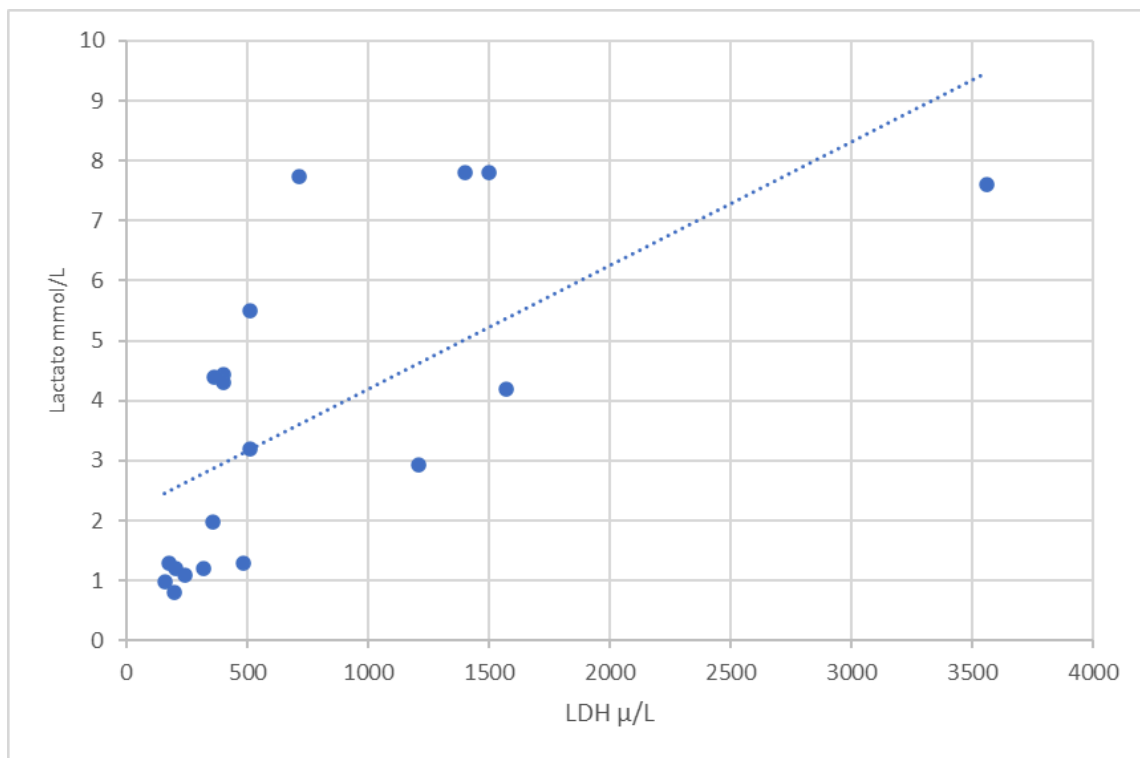
Tabla 14. Correlación de Spearman entre lactato con Lactato Deshidrogenasa.

Variables	p(rho)	p-valor	Interpretación
LDH – Lactato	0,802	0,0001	Correlación fuerte, positiva y estadísticamente significativa.

Fuente: Elaboración propia.

En el Gráfico 3, se representa la dispersión entre ambas variables, en el que se aprecia la linealidad de la relación a través de la línea de tendencia y a pesar que la LDH y lactato no son exámenes de rutina dentro de la hospitalización del paciente hemato-oncológico tener alguno de los dos nos puede dar idea del metabolismo del efecto Warburg.

Gráfico 3. Dispersión y Correlación de los valores de LDH y concentración de lactato de los pacientes con LLA.



Fuente: Elaboración propia.

De igual forma se realizó la toma de glucosa a cada uno de los participantes en los días 1, 7 y 14 los resultados se registran en la tabla 15 en donde se evidencia el predominio de

hiperglucemia en promedio de 7,01 % en los 3 días evaluados, la cual no corresponde a una hiperglucemia relacionada con diabetes mellitus ya que fue uno de los criterios de exclusión sino a una alteración relacionada al tratamiento farmacológico como por ejemplo uso de corticoides o alteraciones de las vías metabólicas relacionadas con el tratamiento o la enfermedad.

Tabla 15. Concentración de glucosa en sangre en los participantes con leucemia linfocítica aguda en los días 1, 7 y 14.

GLUCOMETRÍA mg/dL						
Paciente	Día 1	Lectura	Día 7	Lectura	Día 14	Lectura
1	118	Normal	81	Normal	136	Normal
2	90	Normal	110	Normal	94	Normal
3	141	Normal	169	Normal	107	Normal
4	97	Normal	118	Normal	149	Normal
5	113	Normal	122	Normal	111	Normal
6	161	Normal	102	Normal	110	Normal
7	115	Normal	260	Aumentado	145	Normal
8	106	Normal	98	Normal	120	Normal
9	118	Normal	185	Normal	176	Normal
10	86	Normal	87	Normal	86	Normal
11	168	Normal	123	Normal	121	Normal
12	337	Aumentado	148	Normal	110	Normal
13	107	Normal	103	Normal	103	Normal
14	136	Normal	125	Normal	89	Normal
15	92	Normal	89	Normal	72	Normal
16	104	Normal	112	Normal	107	Normal
17	112	Normal	90	Normal	88	Normal
18	71	Normal	228	Aumentado	392	Aumentado
19	109	Normal	119	Normal	122	Normal
Hiperglucemia		5,26%		10,52%		5,26%

Fuente: Elaboración propia.

Se realizó la correlación entre los valores de glucometría (mg/dL) y la concentración de lactato en sangre (mmol/L) sin encontrar relación estadística en los tres días evaluados (días 1, 7 y 14), estos resultados niegan una relación directa entre los niveles de glucosa y la producción de lactato en estos pacientes como se evidencia en la Tabla 16.

Tabla 16. Correlación de glucosa con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).

	p(rho)	p-valor	Interpretación
Glucosa/Lactato día 1	-0,095	0.970	Correlación nula, negativa y estadísticamente no significativa.
Glucosa/Lactato día 7	0,227	0.350	Correlación débil, positiva y estadísticamente no significativa.
Glucosa/Lactato día 14	-0,002	0.930	Correlación nula, positiva y estadísticamente no significativa.

Fuente: Elaboración propia.

6.3. Cuantificación del consumo de macronutrientes.

Con las herramientas de control de ingesta y recordatorio de 24 horas se recolectó la información sobre el consumo de alimentos en los días 1, 7 y 14, para cuantificar la cantidad de macronutrientes ingeridos se usó la tabla de composición de alimentos para la población colombiana del 2018 (anexo D) como se muestra en la tabla 17 en donde se aprecia el desglose detallado de la cantidad de calorías, proteína, carbohidratos y grasas consumidas por cada uno de los participantes con media y desviación estándar.

Tabla 17. Cantidad de calorías y macronutrientes consumidos por participantes con LLA en los días 1,7 y 14.

	CALORÍAS (al día)			PROTEÍNA (g/d)			CARBOHIDRATOS(g/d)			GRASA(g/d)		
	Día 1	Día 7	Día 14	Día 1	Día 7	Día 14	Día 1	Día 7	Día 14	Día 1	Día 7	Día 14
1	759	1037	1283	65,5	55,3	61,9	66,5	147,2	176,7	24,3	22,2	32,9
2	2308	1749	2357	121,0	71,3	115,1	247,4	231	334,4	87,3	31,6	56,8
3	1922	1265	1464	78,2	81,4	56,3	284,1	159,6	231,3	48,1	29,8	31,61
4	1699	606	1490	79,4	32,3	81,6	260,0	65,1	195,0	33,5	22,6	38,1
5	2643	2110	1733	162,2	72,6	82,6	308,3	312,8	270,0	78,7	56,9	30,5
6	2091	1691	2191	81,5	93,5	81,5	300,8	206,0	300,8	58,2	50,0	58,2
7	2863	2025	1744	102,0	84,0	68,7	418,0	315,0	248,0	80,5	42,0	47,4
8	1579	1532	1653	70,7	74,0	83,0	214,0	226,0	233,0	45,7	32,0	38,2
9	1737	2030	1587	80,0	87,0	73,0	227,0	293,0	184,0	54,0	54,0	44,0
10	2003	1776	523	85,6	85,0	17,0	265,0	250,0	78,0	62,7	49,0	16,0
11	1100	1675	1668	53,5	70,2	65,2	126,0	207,0	187,7	41,5	57,6	70,3
12	1760	487	1699	78,3	52,8	76,0	244,0	36,0	201,0	48,0	13,5	63,0
13	1728	1946	1887	81,0	91,0	86,0	223,0	252,0	236,0	57,0	64,0	59,0
14	2001	1251	429	82,7	62,1	24,9	255,8	186,5	64,8	68,0	24,5	6,1
15	1463	2172	2305	87,6	120,0	99,1	155,0	270,0	300,5	49,9	62,4	71,8
16	1254	1703	1782	74,2	88,8	95,0	153,0	224,3	203,0	34,5	46,8	61,9
17	403	599	114	29,0	36,3	1,0	50,0	67,6	26,0	9,0	19,4	0,0

18	1327	2232	1996	69,6	91,7	105,5	158,0	291,6	266,7	42,9	72,4	48,9
19	2102	2555	1922	91,0	156,0	100,0	262,0	294,0	263,0	72,0	78,0	47,0
MD	1.723,2	1.602,1	1.569,8	82,7	79,2	72,2	221,9	212,3	210,5	52,4	43,6	43,2
DE	600,4	589,0	610,3	26,6	27,9	30,1	88,0	84,5	81,5	19,9	19,1	20,3

MD: Media, DE: Desviación Estándar.

Fuente: Elaboración propia.

Se realizó la correlación de Spearman entre calorías y macronutrientes totales al día con la concentración de lactato en sangre con el fin de determinar si la cantidad total de estos nutrientes influye positiva o negativamente en la modulación del efecto Warburg. Los resultados de estas correlaciones se presentan en la Tabla 18 la cual muestra que no se encontró una correlación fuerte ni significativa.

Tabla 18. Correlación de macronutrientes en gramos al día con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).

Variables	p(rho)	p-valor	Interpretación
Día 1			
Calorías g/día - Lactato	-0,098	0,690	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína g/día - Lactato	-0,175	0,473	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos g/día - Lactato	-0,084	0,732	Correlación muy débil, no significativa.
Grasa g/día - Lactato	-0,016	0,949	Correlación muy débil, no significativa.
Día 7			
Calorías g/día - Lactato	-0,022	0,928	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína g/día - Lactato	0,081	0,741	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos g/día - Lactato	-0,050	0,839	Correlación muy débil, no significativa.
Grasa g/día - Lactato	0,048	0,849	Correlación muy débil, no significativa.
Día 14			
Calorías g/día - Lactato	-0,028	0,909	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína g/día - Lactato	-0,122	0,619	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos g/día - Lactato	-0,036	0,885	Correlación muy débil, no significativa.

Grasa g/día - Lactato	-0,002	0,995	Correlación muy débil, no significativa.
------------------------------	--------	-------	--

Fuente: Elaboración propia.

Ya que no se evidenció ninguna correlación de las variables evaluadas se realizó el cálculo del aporte de calorías y macronutrientes en gramos por kilogramo de peso de cada persona como se evidencia en la tabla 19, lo cual permite una evaluación más precisa y comparativa con las recomendaciones clínicas internacionales. Este enfoque permite identificar con mayor claridad si los pacientes alcanzan los requerimientos mínimos de energía y proteínas necesarios para mantener su estado nutricional y si estos se asocian a la modulación del efecto Warburg.

Tabla 19. Cantidad de calorías y macronutrientes por kilogramo de peso consumidas por los participantes en los días 1, 7 y 14.

	DÍA 1				DÍA 7				DÍA 14			
	C AL /K G	P R O T/ K G	C H O S/ K G	G R A S A/ K G	C AL /K G	P R O T/ K G	C H O S/ K G	G R A S A/ K G	C AL /K G	P R O T/ K G	C H O S/ K G	G R A S A/ K G
1	11,5	1,0	1,0	0,4	15,7	0,8	2,2	0,3	19,4	0,9	2,7	0,5
2	47,6	2,5	5,1	1,8	36,1	1,5	4,8	0,7	48,6	2,4	6,9	1,2
3	31,5	1,3	4,7	0,8	20,7	1,3	2,6	0,5	24,0	0,9	3,8	0,5
4	28,8	1,3	4,4	0,6	10,3	0,5	1,1	0,4	25,3	1,4	3,3	0,6
5	34,5	2,1	4,0	1,0	27,5	0,9	4,1	0,7	22,6	1,1	3,5	0,4
6	38,2	1,5	5,5	1,1	30,9	1,7	3,8	0,9	40,0	1,5	5,5	1,1
7	42,8	1,5	6,2	1,2	30,3	1,3	4,7	0,6	26,1	1,0	3,7	0,7
8	31,0	1,4	4,2	0,9	30,0	1,5	4,4	0,6	32,4	1,6	4,6	0,7
9	29,6	1,4	3,9	0,9	34,6	1,5	5,0	0,9	27,1	1,2	3,1	0,8
10	33,5	1,4	4,4	1,0	29,7	1,4	4,2	0,8	8,7	0,3	1,3	0,3
11	20,0	1,0	2,3	0,8	30,4	1,3	3,8	1,0	30,3	1,2	3,4	1,3
12	19,8	0,9	2,7	0,5	5,5	0,6	0,4	0,2	19,1	0,9	2,3	0,7
13	17,6	0,8	2,3	0,6	19,9	0,9	2,6	0,7	19,3	0,9	2,4	0,6
14	31,5	1,3	4,0	1,1	19,7	1,0	2,9	0,4	6,7	0,4	1,0	0,1
15	23,6	1,4	2,5	0,8	35,0	1,9	4,4	1,0	37,2	1,6	4,8	1,2
16	18,4	1,1	2,3	0,5	25,0	1,3	3,3	0,7	26,2	1,4	3,0	0,9
17	6,6	0,5	0,8	0,1	9,8	0,6	1,1	0,3	1,9	0,0	0,4	0,0
18	19,7	1,0	2,3	0,6	33,1	1,4	4,3	1,1	29,6	1,6	4,0	0,7

19	26,9	1,2	3,4	0,9	32,8	2,0	3,8	1,0	24,6	1,3	3,4	0,6
MD	27,00	1,29	3,48	0,82	25,10	1,23	3,34	0,68	24,69	1,13	3,32	0,68
DE	10,40	0,45	1,47	0,36	9,36	0,42	1,35	0,28	11,25	0,54	1,54	0,35

MD: Media, DE: Desviación estándar, CAL: Calorías, PROT: Proteína, CHOS: Carbohidratos.

Fuente: Elaboración propia.

Se realizó la correlación entre la concentración de lactato en sangre con calorías y macronutrientes por kilogramo de peso, pero al igual que en cantidad total al día no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa como se evidencia en la Tabla 20.

Tabla 20. Correlación de lactato deshidrogenasa, calorías y macronutrientes ingeridos con concentración de lactato en los días 1,7 y 14 con el método de Spearman y significancia estadística (p-valor).

Variables	p(rho)	p-valor	Interpretación
Día 1			
Calorías/Kg - Lactato	-0,116	0,637	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína/Kg - Lactato	-0,146	0,551	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos/Kg - Lactato	-0,100	0,684	Correlación muy débil, no significativa.
Grasa/Kg - Lactato	-0,072	0,770	Correlación muy débil, no significativa.
Día 7			
Calorías/Kg - Lactato	-0,057	0,817	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína/Kg - Lactato	-0,139	0,569	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos/Kg - Lactato	-0,074	0,767	Correlación muy débil, no significativa.
Grasa/Kg - Lactato	0,032	0,895	Correlación muy débil, no significativa.
Día 14			
Calorías/Kg - Lactato	0,085	0,729	Correlación muy débil, no significativa.
Proteína/Kg - Lactato	-0,075	0,760	Correlación muy débil, no significativa.
Carbohidratos/Kg - Lactato	0,073	0,767	Correlación muy débil, no significativa.
Grasa/Kg - Lactato	0,100	0,687	Correlación muy débil, no significativa.

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente se determinó el porcentaje de participación de los macronutrientes como se evidencia en la tabla 21, con lo cual podemos establecer el macronutriente con más participación en el valor calórico total consumido al día y establecer si se encuentra en los rangos recomendados según el AMDR.

Tabla 21. Distribución porcentual de macronutrientes en la alimentación de los participantes con LLA en los días 1,7 y 14.

	% DÍA 1	% DÍA 7	% DÍA 14
--	----------------	----------------	-----------------

	CHOS	PROT	GRASA	CHOS	PROT	GRASA	CHOS	PROT	GRASA
1	35,05	34,52	28,81	56,78	21,33	21,09	55,09	19,30	23,08
2	42,88	20,97	34,04	52,83	16,31	44,92	56,75	19,53	21,69
3	59,13	16,27	22,52	50,47	25,74	34,22	63,20	15,38	19,43
4	61,21	18,69	17,75	42,97	21,32	49,75	52,35	21,91	23,01
5	46,66	24,55	26,80	59,30	13,76	33,57	62,32	19,07	15,84
6	57,54	15,59	25,05	48,73	22,12	30,98	54,92	14,88	23,91
7	58,40	14,25	25,31	62,22	16,59	35,78	56,88	15,76	24,46
8	54,21	17,91	26,05	59,01	19,32	26,85	56,38	20,08	20,80
9	52,27	18,42	27,98	57,73	17,14	23,94	46,38	18,40	24,95
10	52,92	17,09	28,17	56,31	19,14	31,77	59,66	13,00	27,53
11	45,82	19,45	33,95	49,43	16,76	22,30	45,01	15,64	37,93
12	55,45	17,80	24,55	29,57	43,37	88,71	47,32	17,89	33,37
13	51,62	18,75	29,69	51,80	18,71	26,36	50,03	18,23	28,14
14	51,13	16,53	30,58	59,63	19,86	48,92	60,42	23,22	12,80
15	42,38	23,95	30,70	49,72	22,10	20,68	52,15	17,20	28,03
16	48,80	23,67	24,76	52,68	20,86	18,23	45,57	21,32	31,26
17	49,63	28,78	20,10	45,14	24,24	13,52	91,23	3,51	0,00
18	47,63	20,98	29,10	52,26	16,43	17,30	53,45	21,14	22,05
19	49,86	17,32	30,83	46,03	24,42	25,36	54,73	20,81	22,01
MD	50,66	20,29	27,20	51,72	21,03	32,33	55,99	17,70	23,17
DE	6,50	4,99	4,26	7,57	6,27	17,10	10,11	4,36	8,11

MD: Media, DE: Desviación Estándar.

Fuente: Elaboración propia.

6.4. Cubrimiento de los requerimientos nutricionales en pacientes con LLA

Una vez se realizó la cuantificación de la ingesta de alimentos consumidos se realizó una comparación para establecer si la ingesta es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales esperados en relación con los requerimientos individuales estimados por el nutricionista. Esta evaluación permitió analizar el cubrimiento de los requerimientos calóricos durante la estancia hospitalaria como se evidencia en la tabla 22.

Tabla 22. Porcentaje de cubrimiento calórico de los participantes en los días 1,7 y 14.

% CUBRIMIENTO CALÓRICO			
P	DÍA 1	DÍA 7	DÍA 14
1	40,54	55,40	68,54
2	137,38	104,11	140,30
3	100,89	66,40	76,85
4	95,45	34,04	83,71
5	112,52	89,83	73,78

6	117,27	94,84	122,88
7	192,92	136,46	117,52
8	106,76	103,58	111,76
9	86,03	100,54	78,60
10	131,43	116,54	34,32
11	56,73	86,38	86,02
12	75,54	20,90	72,92
13	92,51	104,18	101,02
14	112,42	70,28	24,10
15	84,27	125,12	132,78
16	61,53	83,56	87,44
17	20,61	30,64	5,83
18	58,59	98,54	88,12
19	112,29	136,49	102,67
MD	94,51	87,25	84,69
DS	38,93	33,78	35,22

Fuente: Elaboración propia.

Para determinar si la cantidad de macronutrientes consumidos en los alimentos son suficientes se comparó con los Rangos de Distribución Aceptables de Macronutrientes (AMDR) de la resolución 3803 de 2016 donde se establecen las Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes (RIEN) para la población colombiana, se usó el rango para cada macronutriente y de acuerdo con los nutrientes consumidos se determinó si está por debajo, dentro o supera el rango de recomendación como se evidencia en la tabla 23.

Tabla 23. Porcentaje de cubrimiento de macronutrientes comparados con los AMDR en los días 1, 7 y 14.

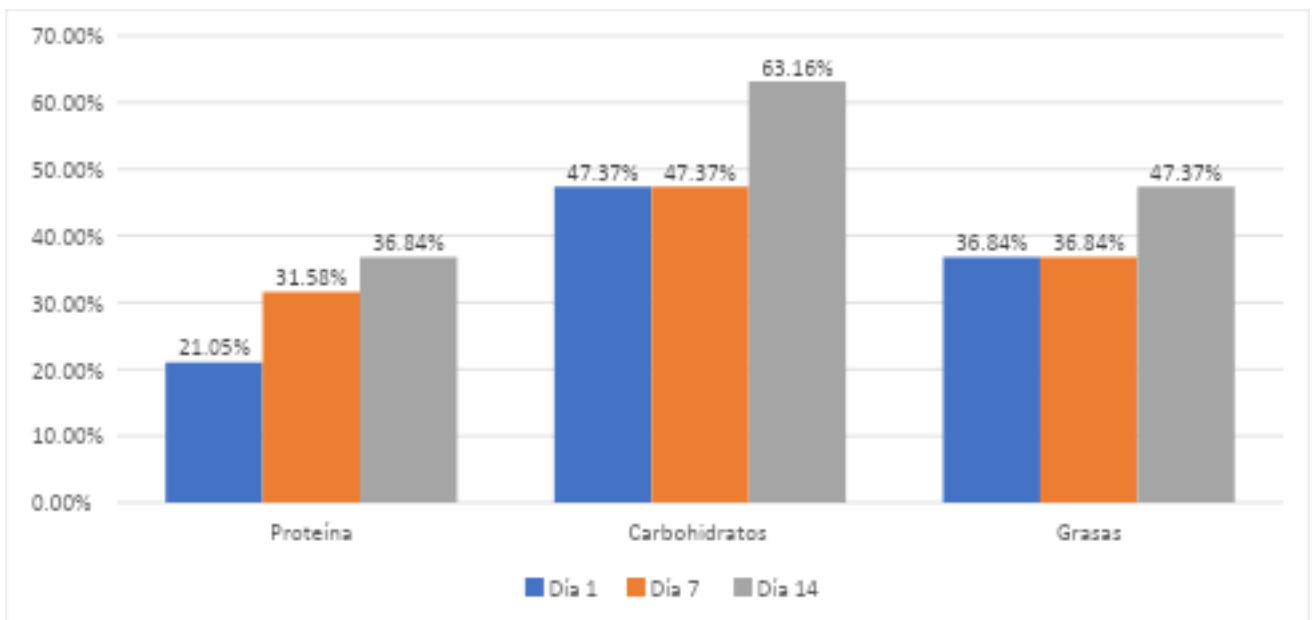
	Por debajo de la recomendación	Dentro de la recomendación	Supera la recomendación
Día 1			
Proteína	21,05%	57,89%	21,05%
Carbohidratos	47,37%	36,84%	15,79%
Grasas	36,84%	47,37%	15,79%
Día 7			
Proteína	31,58%	42,11%	26,32%
Carbohidratos	47,37%	42,11%	10,53%
Grasas	36,84%	52,63%	10,53%
Día 14			
Proteína	36,84%	42,11%	21,05%
Carbohidratos	63,16%	21,05%	15,79%

Grasas	47,37%	42,11%	10,53%
---------------	--------	--------	--------

Fuente: Elaboración propia.

Cabe resaltar que el porcentaje de personas que se encontraron por debajo de la recomendación de los AMDR aumentó conforme se realizaron los seguimientos para esto se realizó la representación en el gráfico 4, en donde se evidencia que los carbohidratos son el macronutriente con menor cubrimiento y que al día 14 es donde se presenta el menor cubrimiento para todos los macronutrientes.

Gráfico 4. Porcentaje de participantes que se encuentran con un consumo por debajo de los AMDR distribuidos por macronutriente en los días 1,7 y 14.



Fuente: Elaboración propia.

Se realizó la comparación de los macronutrientes y calorías por kilogramo de peso corporal, con las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) para pacientes oncológicos (73). Con base en estas guías, se establecieron rangos para clasificar la ingesta energética y proteica de los participantes.

Una ingesta menor a 25 kcal/kg y/o inferior a 1 g de proteína/kg fue clasificada como por debajo de lo recomendado; un consumo entre 25 a 30 kcal/kg y entre 1 a 1.5 g de proteína/kg se consideró dentro del rango; y valores superiores a 30 kcal/kg y 1.5 g de proteína/kg se interpretaron como una ingesta que supera las recomendaciones. Esta categorización permitió evaluar de forma más precisa el grado de cumplimiento nutricional individual de cada paciente durante su hospitalización, como se presenta en la tabla 24.

Tabla 24. Distribución porcentual según rango de adecuación con requerimientos nutricionales recomendados por la ESPEN en los días 1, 7 y 14.

Clasificación	Día 1		Día 7		Día 14	
	Cal/kg	Prot/kg	Cal/kg	Prot/kg	Cal/kg	Prot/kg
Por debajo de la recomendación	42,10%	15,78%	36,84%	31,57%	47,36%	36,84%
En el rango de recomendación	15,78%	73,68%	21,05%	52,63%	26,31%	42,10%
Supera la recomendación	42,10%	10,52%	42,10%	15,78%	26,31%	21,05%

Cal: Calorías, Prot: Proteína

Fuente: Elaboración propia.

El porcentaje de cumplimiento de la recomendación de proteína muestra una tendencia a la disminución, ya que al inicio del estudio se observa que el 73,68% de participantes se encuentran dentro recomendación y al día 14 esté ha disminuido 31,58 puntos porcentuales, en las guías no se especifica una cantidad determinada de los demás macronutrientes por lo cual no se realizó la comparación. Tampoco se realizó comparaciones con la cantidad de micronutrientes recomendados ya que no era uno de los objetivos del estudio y estos no se pensaron correlacionar con el efecto Warburg.

De esta manera, se describieron los resultados correspondientes al desarrollo de los objetivos planteados. A continuación, se presentan las interpretaciones y alcances de estos hallazgos en el apartado de discusión.

7. Discusión

La comprensión del metabolismo tumoral ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, destacándose la preferencia de las células cancerosas por realizar glucólisis anaeróbica en presencia de oxígeno denominado efecto Warburg, esto implica una transformación en el procesamiento de la glucosa, lo que permite no solo la generación de energía, sino también la producción de precursores necesarios para la síntesis de macromoléculas y el apoyo a procesos de proliferación acelerada (74). Estudios recientes han destacado la importancia de una alimentación adecuada en la modulación de este proceso, subrayando que la disponibilidad de nutrientes, principalmente la glucosa y la composición de la dieta pueden influir directamente en las rutas metabólicas asociadas al crecimiento tumoral (75).

El presente estudio tuvo como objetivo “Correlacionar la ingesta de macronutrientes con la concentración de lactato en sangre como indicador del efecto Warburg en adultos con LLA en la fase de inducción de quimioterapia”, los hallazgos de este estudio permiten afirmar la presencia del efecto Warburg en un gran porcentaje de los participantes, además se realizó la relación entre lactato con LDH encontrando una correlación muy fuerte, positiva y estadísticamente significativa lo cual quiere decir que la relación es directa: a mayor nivel de LDH, mayor es la producción de lactato y en escenarios donde no se tenga acceso a ambos biomarcadores con solo alguno de los dos se puede inferir el comportamiento del otro. La razón principal que explica esta alteración es que la LDH es la responsable de catalizar la transformación del piruvato en lactato (76),(77). En el caso de las células cancerosas, la alta actividad de LDH es un signo de su metabolismo alterado y agresividad. Aunque suele activarse en condiciones de bajo oxígeno, en el cáncer indica

una actividad anaeróbica elevada incluso con oxígeno presente, lo que se asocia con características como un mayor tamaño tumoral (76), capacidad de invadir tejidos, potencial metastásico, resistencia a las terapias y una menor expectativa de vida del paciente (76),(77). Durante el estudio se evidenció que al confirmar o negar la presencia de efecto Warburg en un único momento no es válido ya que personas que al inicio del ciclo no presentaron hiperlactatemia en los días siguientes si la desarrollaron lo cual sugiere que este fenómeno se puede presentar en cualquier etapa de la enfermedad. La medición del lactato podría usarse como un marcador metabólico de fácil toma y análisis en la práctica clínica ya que proporciona información sobre el comportamiento metabólico de las células durante el tratamiento, y usarse como herramienta de control metabólico encaminado al manejo dietario dentro de las instituciones de salud.

Realizar modificaciones metabólicas partiendo de la alimentación en el paciente hemato-oncológico es un reto bastante ambicioso y desafiante ya que se no se han realizado estudios que aborden la ingesta nutricional en este tipo de patologías. Esta brecha en el conocimiento se atribuye a múltiples barreras metodológicas y logísticas, como la dificultad para reclutar una muestra adecuada debido a la complejidad y temporalidad de la enfermedad, la necesidad de acceso continuo a los pacientes, la disponibilidad de equipos de medición precisos y nutricionistas entrenados para hacer un análisis nutricional adecuado y objetivo, etc. En este contexto, los hallazgos de esta investigación son de particular relevancia, contribuyendo a la literatura existente y sentando bases para futuras investigaciones en este campo.

En la literatura las personas con LLA son reportadas con bajo riesgo de desnutrición, pero se contradice con lo visto en la investigación ya que más del 50% de los participantes se clasificaban en riesgo al aplicar una herramienta de tamizaje nutricional al ingreso de la hospitalización, adicionalmente durante el tiempo de tratamiento se identificaron otras

variables que pueden llegar a comprometer el estado nutricional de los pacientes como lo son la disminución de la ingesta de alimentos, la pérdida de peso, la inactividad física causada por la hospitalización, la sintomatología producida por el tratamiento de la enfermedad, los exámenes y preparativos para ayudas diagnósticas y de control.

No encontró una correlación directa entre la cantidad de calorías, y macronutrientes analizados tanto en gramos totales por día como ajustadas por kilogramo de peso corporal con la concentración de lactato en sangre. La concentración de lactato no mostró cambios en los pacientes que consumieron menos o más calorías o macronutrientes. Este resultado es crucial, ya que apunta a que el metabolismo de las células cancerosas no está simplemente determinado por la cantidad de nutrientes consumidos, sino que las células cancerosas poseen un metabolismo alterado y adaptable, con múltiples rutas para satisfacer sus demandas energéticas, además abre varias inquietudes sobre la alimentación como por ejemplo ¿en cuánto tiempo se puede realizar una modificación en el metabolismo?, ¿cuántos gramos de macronutrientes son necesarios para disminuir la concentración de lactato? ¿la calidad de los alimentos puede afectar el metabolismo de las células?

La alimentación suministra macronutrientes necesarios para activar diversas rutas metabólicas y satisfacer las demandas energéticas en general, el efecto Warburg gira alrededor de la glucosa y las estrategias terapéuticas actuales apuntan a detener el crecimiento de las células cancerosas como T Liu et al en 2014 en su artículo destaca que las células de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B dependen del transportador de glucosa Glut1 para mantener el metabolismo anabólico y la resistencia a la apoptosis y que la inhibición parcial de la captación de glucosa, ya sea mediante la eliminación genética de Glut1 o el uso de inhibidores como 2-deoxyglucosa (2-DG), reduce la proliferación celular, sensibiliza las células a la apoptosis y suprime la progresión de la enfermedad en modelos

in vivo (78). Esto sugiere que la inhibición del metabolismo glucolítico podría ser una estrategia terapéutica complementaria para tratar LLA. Sin embargo, en este estudio al correlacionar glucometría y carbohidratos con la concentración de lactato no se encontró una correlación entre las variables con lo cual se infiere que al disminuir el consumo de glucosa o mantener bajas concentraciones de glucosa en sangre no altera la producción de lactato de forma inmediata por lo menos en los periodos de 24 horas evaluados, en este corto tiempo otras vías metabólicas pueden estar activadas para suministrar sustratos a las células cancerosas, otras estrategias enfocadas en bloquear las vías metabólicas del lactato como como S. Halford et al 2023 en un ensayo multicéntrico de fase I (79), en donde se realizó la inhibición del transporte de lactato mediado por el transportador de monocarboxilato (MCT) de forma farmacológica con dosis de 5 a 30 mg una vez al día, incluyó a 40 pacientes con tumores sólidos avanzados o linfoma sin opciones de tratamiento estándar, se exploró la medición de la actividad farmacocinética y farmacodinámica de los biomarcadores exploratorios para MCT1 y MCT4 concluyendo que son efectivos reduciendo el metabolismo alterado y muestra resultados prometedores combatiendo el avance de la enfermedad. Este último y varios autores más han documentado sobre los efectos de bloquear vías glucolíticas con el uso de medicamentos como metformina, pioglitazona, Inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina), inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina), análogos de GLP-1 (liraglutida, semaglutida, exenatida), acarbosa, entre otros (80), (81), (82), (83), (84).

Otras metodologías que han surgido como herramientas potenciales para modular el efecto Warburg son patrones alimentarios como la dieta cetogénica, restricción calórica, ayuno intermitente y dieta mediterránea con miras a modificar el microambiente metabólico tumoral e impactar el crecimiento y progresión del cáncer (85), las dietas ricas en

carbohidratos refinados y azúcares muestran niveles plasmáticos elevados de glucosa e insulina, lo cual estimula rutas que favorecen un ambiente propicio para la proliferación tumoral (74). Por el contrario, patrones alimentarios que tienden a restringir la disponibilidad de glucosa, como las dietas cetogénicas o las intervenciones basadas en el ayuno, han demostrado inducir una reducción en la actividad glucolítica tumoral, al limitar el principal combustible de las células cancerosas (46). Algunos autores sugieren que el impacto de una dieta cetogénica es efectiva en reducir el crecimiento tumoral en el manejo del glioblastoma multiforme, al reducir la glucosa y elevar los niveles de cuerpos cetónicos se priva a las células tumorales de su principal fuente energética, mientras que las células normales pueden utilizar las cetonas eficientemente (67), (54). A su vez se enfatiza en las tendencias actuales que una reducción drástica en el consumo de carbohidratos puede disminuir los niveles de insulina y Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (IGF-1), lo que se traduce en una menor activación de señales proliferativas en las células tumorales (86). Estas intervenciones buscan inducir un estado de estrés metabólico en las células cancerosas mediante la reducción aguda de insulina, glucosa y IGF-1, mientras que las células normales pueden activar mecanismos de supervivencia como la autofagia (87). La capacidad del ayuno para disminuir la glucólisis tumoral y potenciar las vías de señalización que favorecen la apoptosis en células cancerosas constituye otra estrategia prometedora para complementar los tratamientos convencionales (87).

Por otra parte, la combinación de ayuno y dieta cetogénica ha sido estudiada en el contexto del glioblastoma, donde se utiliza un programa de terapia metabólica que integra períodos de ayuno controlados y dietas cetogénicas modificadas en conjunto con la terapia estándar.(86) La hipótesis básica es que este enfoque combinado puede inducir un estado metabólico que favorece a las células normales, al tiempo que impone un estrés letal a las células tumorales que dependen en gran medida de la glucosa para su crecimiento (74).

Sin embargo, en los resultados obtenidos se evidenció personas con muy baja ingesta de alimentos y con un cubrimiento energético disminuido sin mostrar los efectos reportados en la literatura para pacientes con LLA, implementar estas estrategias en este tipo de patología puede no presentar beneficios en el manejo de la enfermedad al contrario podría empeorar el estado nutricional de la persona. Otro factor para tener en cuenta es la calidad de la alimentación. Por ejemplo, se ha analizado el impacto de la dieta occidental, caracterizado por un alto contenido de grasas saturadas y azúcares refinados, en la progresión tumoral, destacando que potencia la inflamación crónica y la activación de vías proliferativas como la de la insulina, lo que puede exacerbar el efecto Warburg (74). Por el contrario, dietas ricas en alimentos integrales, vegetales, frutas, legumbres y ácidos grasos esenciales han mostrado efectos beneficiosos sobre el metabolismo sistémico y pueden modular el microambiente tumoral a través de la reducción de la daño y la mejora de la sensibilidad a la insulina (88) La deficiencia en nutrientes esenciales con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, presentes en dietas basadas en alimentos y productos ultraprocesados, también contribuye a la alteración de la homeostasis metabólica y al aumento de la proliferación celular anormal. Es un punto a tener en cuenta ya que en los pacientes con cáncer en quimioterapia se restringe el consumo de alimentos frescos y se opta por el consumo de alimentos procesados con menor carga bacteriana lo cual no genera ese efecto antioxidante y puede alterar el microbioma intestinal (89).

Los pacientes con LLA se clasificaron como personas con un alto riesgo nutricional al ingreso a la institución y en el transcurso de la hospitalización el cubrimiento de sus requerimientos nutricionales presentó una reducción marcada lo cual compromete el estado nutricional, con los datos preliminares del estudio se sugiere centrarse en conservar el estado nutricional de la persona y evitar realizar restricciones agresivas en el patrón alimentario ya que no presentaron ventajas en el control del efecto Warburg, sin embargo,

falta continuar la investigación y lograr un seguimiento más extenso y ampliando la muestra obtenida y realizar estudios con intervención nutricional en donde se pueda comprobar la eficacia de las dietas en tendencia en esta patología. También se destaca la relevancia de la evaluación metabólica mediante lactato y glucosa como herramientas accesibles y aplicables en los entornos clínicos, la medición de estos parámetros requiere equipos de bajo costo, personal previamente entrenado y procedimientos que pueden integrarse fácilmente en la rutina hospitalaria sin necesidad de tecnología avanzada. Esto abre la posibilidad de implementar estrategias de monitoreo temprano, educación alimentaria y nutricional y seguimiento nutricional individualizado, con el objetivo de intervenir de manera oportuna y mejorar el pronóstico nutricional y metabólico de los pacientes oncológicos.

Es importante reconocer las limitaciones inherentes al presente estudio, las cuales podrían influir en la generalización o la interpretación de sus hallazgos. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue limitado ($n=19$), lo que restringe la capacidad de extrapolar los resultados a poblaciones más amplias de pacientes adultos con LLA o a otros tipos de cáncer. La dificultad para obtener y mantener una muestra representativa se vio exacerbada por la complejidad de la enfermedad, la vulnerabilidad de los pacientes durante la fase de inducción de la quimioterapia, y los desafíos logísticos asociados al acceso continuo y la recolección de datos nutricionales y metabólicos de forma sistemática en un entorno hospitalario.

En segundo lugar, el periodo de observación de 14 días, aunque relevante para la fase inicial de la quimioterapia, podría ser insuficiente para detectar cambios significativos o adaptaciones metabólicas a largo plazo en respuesta a la ingesta nutricional. Si bien se evaluó la correlación entre la dieta y el lactato, la metodología de registro dietético (por ejemplo, recordatorios de 24 horas o diarios alimentarios) inherentemente conlleva un

riesgo de sub o sobre reporte, lo que podría haber atenuado la detección de una relación directa.

En tercer lugar, la medición de lactato de forma ideal tendría que hacerse en el citoplasma de la célula, pero actualmente no contamos con las técnicas o la tecnología para hacerlo, aun así, la medición de lactato es un marcador significativo para el análisis del efecto Warburg. Finalmente, aunque se controlaron algunas variables importantes, factores externos como el estrés o la variabilidad en los protocolos de quimioterapia entre pacientes, no fueron medidos exhaustivamente y podrían haber influido en los parámetros metabólicos evaluados.

A pesar de las limitaciones metodológicas, este estudio aporta evidencia valiosa sobre el potencial del lactato como marcador accesible para el monitoreo metabólico en pacientes con leucemia, abriendo el camino hacia futuras investigaciones que profundicen en el rol modulador de la alimentación sobre el metabolismo tumoral y evalúen el impacto de intervenciones dietéticas específicas en la progresión, tratamiento y el metabolismo en la LLA así como el desarrollo de estudios más amplios, con metodologías robustas y seguimiento a largo plazo, que integren variables nutricionales, moleculares y clínicas, para profundizar en la comprensión del microambiente tumoral y mejorar los resultados terapéuticos.

8. Conclusiones

Basado en los hallazgos de este estudio, se concluye que:

- Los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en fase de inducción de quimioterapia presentan un metabolismo tumoral alterado, evidenciado por la prevalencia de hiperlactatemia y niveles elevados de LDH, lo que confirma la presencia y persistencia del Efecto Warburg.

-
- Se identificó una correlación fuerte, positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de LDH y lactato, lo que subraya la utilidad del lactato como un biomarcador accesible y de bajo costo para monitorear el comportamiento metabólico tumoral en la práctica clínica.
 - No se encontró una correlación directa entre la ingesta diaria de calorías y macronutrientes reportada por los pacientes y la concentración de lactato en sangre.
 - No se observó una correlación entre la glucometría y los niveles de lactato en los tres momentos evaluados, pero aún se mantiene la hipótesis que la disponibilidad de glucosa en sangre es un modulador directo de la glucólisis tumoral y que el consumo de alimentos a largo plazo puede generar cambios en el metabolismo para contrarrestar el efecto Warburg.
 - Las personas con LLA presentan un alto riesgo de presentar desnutrición y a lo largo de la hospitalización su estado nutricional puede empeorar debido a la disminución progresiva de la ingesta de alimentos y al no lograr el cubrimiento de requerimientos nutricionales esperados.

8.1. Recomendaciones y Perspectivas Futuras

Considerando los resultados y las limitaciones de este estudio, se sugieren las siguientes recomendaciones y líneas de investigación futuras:

- Desarrollar ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen el impacto de intervenciones nutricionales específicas a largo plazo (ej. dietas cetogénicas controladas, ayuno intermitente) en el metabolismo tumoral y los resultados clínicos en pacientes con LLA.

-
- Profundizar en la identificación de biomarcadores metabólicos adicionales que permitan monitorear la respuesta a las intervenciones nutricionales y adaptar los protocolos dietéticos en tiempo real.
 - Implementar y evaluar la eficacia de equipos multidisciplinares para ofrecer un soporte nutricional personalizado y mejorar la adherencia a las pautas dietéticas en pacientes oncológicos, garantizando así un mejor estado nutricional y tolerancia a los tratamientos.
 - Investigar la plasticidad metabólica de las células de LLA y cómo factores como el microambiente tumoral en relación al a microbiota intestinal y como influyen en el comportamiento del lactato.

8.2. Reflexión final

“Es crucial entender que nutrir al paciente no es lo mismo que nutrir al tumor. Un paciente con un buen estado nutricional está mejor preparado para tolerar y resistir los efectos de la quimioterapia.”

Anexos

- A. Control de ingesta
- B. Ficha técnica de epoc reader host NXS
- C. Calibración y uso del equipo host NXS
- D. Tabla de composición de alimentos colombianos 2018
- E. Consentimiento informado

Bibliografía

1. Tran Q, Lee H, Kim C, Kong G, Gong N, Kwon SH, et al. Revisiting the Warburg Effect: Diet-Based Strategies for Cancer Prevention. *BioMed Res Int.* 5 de agosto de 2020;2020:1-9.
2. Situación de la leucemia en Colombia [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2020 [citado 25 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/situacion-de-la-leucemia-en-colombia/>
3. López MM, Cardona AF. Historia del cáncer y el cáncer en la historia. *Medicina (Mex).* 11 de febrero de 2021;42(4):528-62.
4. Cáncer [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
5. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>
6. Gomes AS, Ramos H, Soares J, Saraiva L. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy. *Pharmacol Res.* mayo de 2018;131:75-86.
7. Rudín MC, Berger PC, Espeleta GG, Cruz GJ, Umaña CM, Castillo LV, et al. Diagnóstico molecular del cromosoma filadelfia. *Acta Médica Costarric.* 1 de septiembre de 1998;40(3):24-30.
8. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet.* abril de 2015;385(9976):1447-59.

-
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9. Bogotá: CINETS; 2013.
 10. Vazquez A, Kamphorst JJ, Markert EK, Schug ZT, Tardito S, Gottlieb E. Cancer metabolism at a glance. *J Cell Sci.* 15 de septiembre de 2016;129(18):3367-73.
 11. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis.* 1 de febrero de 2017;38(2):119-33.
 12. Paredes F, Williams HC, Martin AS. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer. *Cancer Lett.* 1 de abril de 2021;502:133-42.
 13. Ngo DC, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. Introduction to the molecular basis of cancer metabolism and the Warburg effect. *Mol Biol Rep.* abril de 2015;42(4):819-23.
 14. Vaghari-Tabari M, Ferns GA, Qujeq D, Andevvari AN, Sabahi Z, Moein S. Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. *J Cell Physiol.* 2021;236(8):5512-32.
 15. Kozal K, Józwiak P, Krześlak A. Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy. *Cancer Control.* enero de 2021;28:107327482110412.
 16. Kalyanaraman B. Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. *Redox Biol.* agosto de 2017;12:833-42.

-
17. Echeverría C, Nualart F, Ferrada L, Smith GJ, Godoy AS. Hexose Transporters in Cancer: From Multifunctionality to Diagnosis and Therapy. *Trends Endocrinol Metab.* abril de 2021;32(4):198-211.
 18. Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind JFH. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Mol Cancer.* 3 de diciembre de 2013;12(1):152.
 19. Sandoval-Muñiz R de J, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Médica México.* 2016;
 20. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, et al. *Biología molecular de los transportadores.* 2007;
 21. Tilekar K, Upadhyay N, Iancu CV, Pokrovsky V, Choe J yong, Ramaa CS. Power of two: combination of therapeutic approaches involving glucose transporter (GLUT) inhibitors to combat cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* diciembre de 2020;1874(2):188457.
 22. Ye H, Adane B, Khan N, Alexeev E, Nusbacher N, Minhajuddin M, et al. Subversion of Systemic Glucose Metabolism as a Mechanism to Support the Growth of Leukemia Cells. *Cancer Cell.* octubre de 2018;34(4):659-673.e6.
 23. Lang F, Singh Y, Salker MS, Ma K, Pandya AA, Lang PA, et al. Glucose transport in lymphocytes. *Pflüg Arch - Eur J Physiol.* septiembre de 2020;472(9):1401-6.
 24. *On Respiratory Impairment in Cancer Cells.* 1956;

-
25. Danhier P, Bański P, Payen VL, Grasso D, Ippolito L, Sonveaux P, et al. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* agosto de 2017;1858(8):556-72.
 26. Schwartz L, Seyfried T, Alfarouk KO, Da Veiga Moreira J, Fais S. Out of Warburg effect: An effective cancer treatment targeting the tumor specific metabolism and dysregulated pH. *Semin Cancer Biol.* abril de 2017;43:134-8.
 27. Ramírez PG, García RD, Ortega AG, Campuzano EG, Malumbres S, Soria JLM, et al. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica1 Documento N. Fase 3. Versión 3.
 28. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis.* 17 de diciembre de 2016;bgw127.
 29. Zapata Muñoz ML, Jaimes Barragan F. Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis*. *Iatreia* [Internet]. 26 de agosto de 2010 [citado 14 de mayo de 2023];23(3). Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/8457>
 30. Kebriaei P, Ravandi-Kashani F, de Lima M, Champlin RE. Management of acute leukemias. En: *Cáncer de DeVita, Hellman y Rosenberg: principios y práctica de la oncología* [Internet]. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europa) Ltd Urgencias -; 2018 [citado 24 de abril de 2023]. p. 1743-63. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85061208749&partnerID=8YFLogxK>

-
31. Fenaux P, Lai JL, Miaux O, Zandecki M, Jouet JP, Bauters F. Burkitt cell acute leukaemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. *Br J Haematol.* marzo de 1989;71(3):371-6.
 32. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - NCI [Internet]. 2023 [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>
 33. Preti HA, Kantarjian HM. Acute lymphocytic leukemia in adults: an update. *Tex Med.* enero de 1994;90(1):52-9.
 34. Marks DI. Treating the “Older” Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology.* 4 de diciembre de 2010;2010(1):13-20.
 35. Jiang N, Koh GS, Lim JY, Kham SK, Ariffin H, Chew FT, et al. BIM is a prognostic biomarker for early prednisolone response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol.* marzo de 2011;39(3):321-9, 329.e1-3.
 36. Tratamiento típico para la mayoría de los tipos de leucemia mieloide aguda (excepto APL) [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/tratamiento-tipico-de-la-leucemia-mieloide-aguda.html>
 37. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9. Bogotá: CINETS; 2013.

-
38. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. enero de 1988;71(1):123-31.
39. Cancer Facts & Figures 2020 | American Cancer Society [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
40. Advani AS, McDonough S, Coutre S, Wood B, Radich J, Mims M, et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epiratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;165(4):504-9.
41. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M, Boyle M, Slater S, Amess JA, et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br J Haematol*. mayo de 2001;113(2):443-5.
42. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 1 de marzo de 2010;116(5):1165-76.
43. Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Res*. febrero de 1983;43(2):868-73.
44. Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, Carroll AJ, Tantravahi R, Block AW, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood*. 1 de junio de 1999;93(11):3983-93.

-
45. Nakagawa T, Lanaspá MA, Millán IS, Fini M, Rivard CJ, Sánchez-Lozada LG, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. *Cancer Metab.* diciembre de 2020;8(1):16.
 46. Qian L, Zhang F, Yin M, Lei Q. Cancer metabolism and dietary interventions. *Cancer Biol Med [Internet]*. 22 de diciembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; Disponible en: <http://www.cancerbiomed.org/lookup/doi/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0461>
 47. Danhier P, Bański P, Payen VL, Grasso D, Ippolito L, Sonveaux P, et al. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* agosto de 2017;1858(8):556-72.
 48. Yang L, Venneti S, Nagrath D. Glutaminolysis: A Hallmark of Cancer Metabolism. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19(1):163-94.
 49. Ros E. CONSENSO SOBRE LAS GRASAS Y ACEITES EN LA ALIMENTACIÓN DE LA POBLACIÓN. *Nutr Hosp.* 1 de agosto de 2015;(2):435-77.
 50. Zhang L, Han L, He J, Lv J, Pan R, Lv T. A high serum-free fatty acid level is associated with cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 de marzo de 2020;146(3):705-10.
 51. alteración de los ácidos grasos libres séricos son indicadores de progresión de enfermedades preleucémicas a leucemia | Informes científicos [Internet]. [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33224-1>
 52. Hopkins MM, Meier KE. Free Fatty Acid Receptors and Cancer: From Nutrition to Pharmacology. En: Milligan G, Kimura I, editores. *Free Fatty Acid Receptors [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 15 de mayo de 2023]. p. 233-51.

-
- (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2016_48
53. Lane J, Brown NI, Williams S, Plaisance EP, Fontaine KR. Ketogenic Diet for Cancer: Critical Assessment and Research Recommendations. *Nutrients*. 12 de octubre de 2021;13(10):3562.
54. Dowis K, Banga S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients*. 13 de mayo de 2021;13(5):1654.
55. <https://www.cun.es> [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Vitaminas. Nutrición y salud. Clínica Universidad Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/chequeos-salud/vida-sana/nutricion/vitaminas>
56. Mahan LK, Raymond JL, editores. *Krause's food & the nutrition care process*. Fourteenth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. 1134 p.
57. Villagran M, Ferreira J, Martorell M, Mardones L. The Role of Vitamin C in Cancer Prevention and Therapy: A Literature Review. *Antioxidants*. 26 de noviembre de 2021;10(12):1894.
58. Bakalova R, Zhelev Z, Miller T, Aoki I, Higashi T. Vitamin C versus Cancer: Ascorbic Acid Radical and Impairment of Mitochondrial Respiration? *Oxid Med Cell Longev*. 11 de enero de 2020;2020:1-12.
59. La importancia de los minerales en la dieta. Claves para una nutrición equilibrada - Ocronos - Editorial Científico-Técnica [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://revistamedica.com/importancia-minerales-dieta-nutricion-equilibrada/>

-
60. Lafranconi A, Micek A, De Paoli P, Bimonte S, Rossi P, Quagliariello V, et al. Coffee Intake Decreases Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis on Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. febrero de 2018;10(2):112.
 61. Wang L, Du H, Chen P. El ácido clorogénico inhibe la proliferación de líneas celulares de cáncer de pulmón humano A549 al dirigirse a la anexina A2 *in vitro* e *in vivo*. *Biomed Pharmacother*. 1 de noviembre de 2020;131:110673.
 62. Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejía FE. Cafeína y cefalea: consideraciones especiales. *Neurología*. 1 de julio de 2017;32(6):394-8.
 63. Rufín-Gómez LÁ, Martínez-Morejón A, Méndez-Martínez J, Vega-Socorro MN. El consumo de café: su asociación con el riesgo de padecer cáncer. *Rev Médica Electrónica*. 25 de noviembre de 2021;43(6):1-11.
 64. Weng W, Goel A. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Semin Cancer Biol*. mayo de 2022;80:73-86.
 65. Hassanalilou T, Ghavamzadeh S, Khalili L. Curcumin and Gastric Cancer: a Review on Mechanisms of Action. *J Gastrointest Cancer*. 15 de junio de 2019;50(2):185-92.
 66. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharm*. 1 de diciembre de 2007;4(6):807-18.
 67. Vidoni C, Ferraresi A, Esposito A, Maheshwari C, Dhanasekaran DN, Mollace V, et al. Calorie Restriction for Cancer Prevention and Therapy: Mechanisms, Expectations, and Efficacy. *J Cancer Prev*. 30 de diciembre de 2021;26(4):224-36.

-
68. Técnicas de evaluación de la ingesta alimentaria - UniNotas [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.uninotas.net/tecnicas-de-evaluacion-de-la-ingesta-alimentaria/>
69. Salvador G, Palma I, Puchal A, Vilà MC, Miserachs M, Illan M. Entrevista dietética. Herramientas útiles para la recogida de datos. Rev Med Univ Navarra. :46.
70. Evaluación del consumo individual. | Encuestas alimentarias [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://encuestasalimentarias.wordpress.com/2013/11/30/evaluacion-del-consumo.>
71. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J. Evaluación del consumo de alimentos en poblaciones: encuestas alimentarias. En: Nutrición y salud pública: métodos, bases científicas y aplicaciones, 2006, ISBN 84-458-1528-8, págs 136-145 [Internet]. Masson; 2006 [citado 18 de mayo de 2025]. p. 136-45. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6030862>
72. Cancer today [Internet]. [citado 22 de junio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
73. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients - Clinical Nutrition [Internet]. [citado 13 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)30181-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30181-9/fulltext)
74. Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy.
75. Álvarez AA. EFECTOS DE UNA DIETA ANTIINFLAMATORIA EN EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS TUMORALES FRENTE A UNA DIETA OCCIDENTAL EN ADULTOS ONCOLÓGICOS METASTÁSICOS. 2020. 2020;

-
76. Muñoz AM, Nardi MA, Niño JAO, Sanctis GD, Amadeo EVM, Comacchio FB, et al. Incidencia, diagnósticos y supervivencia global de una población con lactato deshidrogenasa sérica extremadamente elevada de un centro de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Hosp Ital B Aires*. 27 de mayo de 2025;45(2):e0000422-e0000422.
77. Rosique-Aznar C, Valcuende-Rosique A, Rosique-Robles D, Sánchez-Alcaraz A. Relación entre el lactato deshidrogenasa y la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que reciben tratamiento con inmunoterapia. *Farm Hosp*. mayo de 2025;49(3):143-7.
78. Liu T, Kishton RJ, Macintyre AN, Gerriets VA, Xiang H, Liu X, et al. Glucose transporter 1-mediated glucose uptake is limiting for B-cell acute lymphoblastic leukemia anabolic metabolism and resistance to apoptosis. *Cell Death Dis*. 16 de octubre de 2014;5(10):e1470-e1470.
79. Halford S, Veal GJ, Wedge SR, Payne GS, Bacon CM, Sloan P, et al. A Phase I Dose-escalation Study of AZD3965, an Oral Monocarboxylate Transporter 1 Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 14 de abril de 2023;29(8):1429-39.
80. Tataranni T, Piccoli C. Dichloroacetate (DCA) and Cancer: An Overview towards Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*. 14 de noviembre de 2019;2019:8201079.
81. Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, Chiorean EG, Dipaola RS, Stein MN, et al. A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. febrero de 2013;71(2):523-30.

-
82. Rellinger EJ, Craig BT, Alvarez AL, Dusek HL, Kim KW, Qiao J, et al. FX11 INHIBITS AEROBIC GLYCOLYSIS AND GROWTH OF NEUROBLASTOMA CELLS. *Surgery*. marzo de 2017;161(3):747-52.
83. Di Cosimo S, Ferretti G, Papaldo P, Carlini P, Fabi A, Cognetti F. Lonidamine: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of solid tumors. *Drugs Today Barc Spain* 1998. marzo de 2003;39(3):157-74.
84. Fan T, Sun G, Sun X, Zhao L, Zhong R, Peng Y. Tumor Energy Metabolism and Potential of 3-Bromopyruvate as an Inhibitor of Aerobic Glycolysis: Implications in Tumor Treatment. *Cancers*. 6 de marzo de 2019;11(3):317.
85. Martín ML, Llorente LN. EL EFECTO WARBURG Y LOS CAMBIOS METABÓLICOS ASOCIADOS AL CÁNCER: REVERSIÓN POR DICLOROACETATO EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON.
86. Gower B. Targeted Disruption to Cancer Metabolism Through Dietary Macronutrient Modification [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2017 ago [citado 18 de mayo de 2025]. Report No.: NCT03171506. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03171506>
87. Braud F de. Safety, Feasibility and Metabolic Effects of the Fasting Mimicking Diet (FMD) in Cancer Patients [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 ago [citado 18 de mayo de 2025]. Report No.: NCT03340935. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03340935>
88. Case Comprehensive Cancer Center. Elucidating the Metabolic Impact of Isocaloric, Controlled, Mediterranean-Type Diets in Treatment-Naïve Men With Prostate Cancer on Active Surveillance (DINE Study) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 nov [citado 18 de

mayo de 2025]. Report No.: NCT05590624. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590624>

89. Serrano MC, Guardia AJS. EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD METABÓLICA. EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL RECIENTE EN QUE SE APOYA Y POTENCIAL DE LA NUTRICIÓN EN SU TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN BAJO ESTE NUEVO PARADIGMA DEL PROCESO TUMORAL.