

11227

57
20y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Enseñanza e Investigación
Departamento de Postgrado
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Curso Universitario de Especialización en
Medicina Interna

**EFFECTOS DEL ACEITE DE PESCADO EN
TRIGLICERIDOS SERICOS EN PACIENTES EN
DIALISIS PERITONEAL CONTINUA
AMBULATORIA**

TRABAJO DE TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTADO POR:**

DR. ENRIQUE ORTEGA HERNANDEZ

Asesor: Dr. Fernando Laredo Sánchez



IMSS

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION.....	1
PACIENTES Y METODOS	5
RESULTADOS	7
GRAFICAS	9
ANALISIS Y CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFIA	15

INTRODUCCION

LOS ACIDOS 3-OMEGA SE CONSIDERAN ESENCIALES YA QUE NO PUEDEN SER SINTETIZADOS POR EL ORGANISMO HUMANO, O SER CONVERTIDOS A PARTIR DE OTROS ACIDOS GRASOS (2). SU MECANISMO AUNQUE NO BIEN CONOCIDO; SE HA OBSERVADO UNA DISMINUCION EN LA SINTESIS DE LIPOPROTEINA DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL) INHIBIDA EN EL HIGADO A TRAVES DE LA SINTESIS DE APOPROTEINA B. LA EXCRECION DE ESTEROLES POR EL SISTEMA BILIAR PUEDE AUMENTAR LOS ACIDOS GRASOS NO SATURADOS Y REDUCIR LOS NIVELES PLASMATICOS DE COLESTEROL (2,19).

EL INTERES SURGIDO DE ESTOS ACIDOS 3-OMEGA SE BASARON EN OBSERVACIONES EN LOS ESQUIMALES QUE A PESAR DE UNA DIETA ALTA EN GRASAS Y COLESTEROL, LA PREVALENCIA Y MORTALIDAD DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ERA MUY BAJA (10.3% DE MORTALIDAD); EN CONTRASTE CON OTROS PAISES DE OCCIDENTE DONDE MAS DEL 50% DE LA MORBI-MORTALIDAD ES POR ESTE TIPO DE PATOLOGIA (3,12).

CUANDO LOS ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE LA FAMILIA N-3, PRINCIPALMENTE EL EICOSAPENTANOICO (20:5) Y DOCOSAHEXAENOICO (22:6) SON ADMINISTRADOS A PERSONAS NORMOLIPEMICAS, HAY UNA REDUCCION PLASMATICA DE TRIACILGLICEROL Y COLESTEROL; OCURRIENDO UNA REDUCCION EN LAS CONCENTRACIONES DE LAS FRACCIONES: VLDL-TRIACILGLICEROL; LDL-COLESTEROL; HDL-COLESTEROL.

LA REDUCCION DE TRIGLICERIDOS PLASMATICOS DE 25-50% SE HA OBSERVADO EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA. CUANDO LA DOSIS DE ACIDOS 3-OMEGA HA SIDO ENTRE 3 Y 5g AL DIA (20).

UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE ALTERACIONES EN EL PERFIL DE LIPIDOS OCURRE EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA; SINDROME NEFROTICO Y EN AQUELLOS PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS DE RINON. PRESENTANDO HIPERLIPIDEMIA. EN EL CASO DE PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIALISIS EL USO DE BICARBONATO EN LUGAR DE ACETATO EN EL DIALIZADO CONTRIBUYE A ESTA ALTERACION EN LOS LIPIDOS. EL PERFIL DE LIPIDOS TIPICO EN LA ENFERMEDAD RENAL ES LA ELEVACION DE TRIGLICERIDOS Y VLDL; EL COLESTEROL Y LA LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL) SON NORMALES HASTA 20%. ASI COMO TAMBIEN LA LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL)-COLESTEROL (4).

HAAS Y COLABORADORES HAN DEMOSTRADO QUE EN HOMBRES MENORES DE 60 ANOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA Y DIALISIS DE MANTENIMIENTO TIENEN UN GRAN RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREMATURA QUE LOS PACIENTES NORMOTRIGLICERIDEMICOS. ESTE AUMENTO SE HACE EVIDENTE UNA VEZ QUE EL NITROGENO UREICO PLASMATICO EXCEDE LOS 50mg/dl. ASI MISMO SE HA OBSERVADO QUE DESPUES DE ANOS DE HABERSE REALIZADO LA DIALISIS PERITONEAL, LOS TRIGLICERIDOS SERICOS TIENDEN A DISMINUIR; SECUNDARIO A PERDIDA DE PESO, DISMINUCION EN LA INGESTA, Y OTRO TIPO DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD RENAL (4).

LIZARRAGA OBSERVO TAMBIEN ESTA ALTERACION EN LOS LIPIDOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA SOMETIDOS A DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA; REFIRIENDO A LA HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO EL PRODUCTO DE MECANISMOS MULTIFACTORIALES COMO SON: EXCESIVA SINTESIS HEPATICA DE TRIGLICERIDOS POR HIPERINSULINISMO, INCREMENTO EN LOS ACIDOS GRASOS LIBRES LIBERADOS POR EL TEJIDO ADIPOSO, DISMINUCION EN EL ACLARAMIENTO PLASMATICO DE LOS MISMOS. TAMBIEN PROPONE EL PAPEL DE LA ACCION HORMONAL EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS COMO LO ES LA ALTERACION EN LA FUNCION TIROIDEA, HIPERSENSIBILIDAD AL GLUCAGON, ALTERACIONES EN EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-GONADA, Y EL HIPERPARATIROIDISMO (9).

CON BASE A TODOS ESTOS DATOS; JONES EN CANADA INVESTIGO EL EFECTO DE LOS ACIDOS 3-OMEGA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA BAJO EL PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA (DPCA); ADMINISTRANDO 10ml DE MaxEPA (CONTENIENDO 3.6g DE EICOSANOPENTANOICO Y 2.4g DE DOCOSAHEXAENOICO) DOS VECES AL DIA POR UN PERIODO DE 8 SEMANAS; DEMOSTRANDOSE UNA REDUCCION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE TRIGLICERIDOS; SIN LLEGAR A AFECTAR EL COLESTEROL; NO PUDIENDOSE DEFINIR SI EL EFECTO OBSERVADO FUE POR UNA DISMINUCION EN LA SECRECION DE VLDL A NIVEL HEPATICO O POR ACLARAMIENTO DE LA MISMA FRACCION, ASI COMO UNA REDUCCION EN LA SINTESIS DE APOPROTEINA B (1).

EL OBJETIVO DEL PRESENTE ESTUDIO ES DEMOSTRAR EL EFECTO DE DISMINUCION DE LOS TRIGLICERIDOS EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA BAJO EL PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA, UTILIZANDO UN PRODUCTO DE FABRICACION NACIONAL A BASE DE ACEITE DE HIGADO DE BACALAO, QUE TAMBIEN SE HA DEMOSTRADO CONTIENE LOS ACIDOS 3-OMEGA (2).

PACIENTES Y METODOS

SE REVISARON 40 EXPEDIENTES DE PACIENTES EN EL PROGRAMA DE DPCA. SIENDO SOLAMENTE 15 PACIENTES LOS QUE REUNIERON LOS CRITERIOS DE INCLUSION: EDAD ENTRE 18 Y 60 AÑOS; TENER UN MÍNIMO DE 6 MESES EN EL PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA; ALTERACIONES EN EL PERFIL DE LIPIDOS SERIOS. LOS CRITERIOS DE NO INCLUSION FUERON AQUELLOS PACIENTES PORTADORES DE NEFROPATIA SECUNDARIA A DIABETES MELLITUS. LOS CRITERIOS DE EXCLUSION FUERON EL PRESENTAR CUADRO DE PERITONITIS.

EL TIEMPO DE REALIZACION DEL ESTUDIO FUE DE 8 SEMANAS. A TODOS LOS PACIENTES SE LES REALIZO PERFIL DE LIPIDOS QUE INCLUIA: COLESTEROL (CL), TRIGLICERIDOS (TG), LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL), LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL). ESTE PERFIL DE LIPIDOS SE TOMO EN FORMA BASAL Y DESPUES CON UN INTERVALO DE 4 SEMANAS, EN DOS OCASIONES.

POSTERIOR A LA DETERMINACION BASAL. SE INICIO CON LA ADMINISTRACION DE CAPSULAS DE 1g DE ACEITE DE HIGADO DE BACALAO A DOSIS DE 4g AL DIA, REPARTIDOS EN TRES DOSIS: 1g EN LA MANANA, 2g EN LA TARDE, 1g EN LA NOCHE; SIENDO LA INGESTA DE ESTE PRODUCTO DIARIAMENTE.

NO SE REALIZO NINGUNA MODIFICACION EN LA DIETA Y TRATAMIENTO INSTITUIDO PARA LA IRC.

A TODOS LOS PACIENTES SE LES TOMO UNA MUESTRA SANGUINEA DE 8ml EN AYUNAS. CENTRIFUGANDOSE Y ANALIZANDOSE EL PLASMA, REALIZANDOSE LAS DETERMINACIONES POR COLORIMETRIA EN EL LABORATORIO DE LIPIDOS DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TODOS LOS PACIENTES DIERON SU CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

EL ANALISIS ESTADISTICO EMPLEADO FUE LA PRUEBA DE FRIEDMAN. LOS VALORES SE REPORTANM CON DESVIACION ESTANDAR.

RESULTADOS

DE LOS 15 PACIENTES QUE INICIARON EL ESTUDIO, SE EXCLUYERON A 8; 2 POR PRESENTAR PERITONITIS Y 6 A QUIENES NO SE PUDO REALIZAR SEGUIMIENTO CLINICO. LOS 7 PACIENTES RESTANTES FUERON 2 DEL SEXO FEMENINO Y 5 DEL SEXO MASCULINO. LA EDAD MINIMA FUE DE 19 ANOS Y LA MAXIMA DE 55 ANOS CON UN PROMEDIO 33.7 ANOS. (TABLA 1).

LA DETERMINACION BASAL DE COLESTEROL FUE: 212 ± 84.1 , A LAS 4 SEMANAS: 249 ± 43.3 Y A LAS 8 SEMANAS: 226.1 ± 39 . ($p=0.56$) (TABLA 2).

LA DETERMINACION BASAL DE TRIGLICERIDOS FUE: 162 ± 89 , A LAS 4 SEMANAS: 149.5 ± 55.7 , Y A LAS 8 SEMANAS: 167 ± 9 . ($p=0.86$) (TABLA 2).

LA DETERMINACION DE HDL BASAL: 27 ± 4.3 , A LAS 4 SEMANAS: 30.7 ± 7.1 , Y A LAS 8 SEMANAS FUE: 27.3 ± 7.2 . ($p=0.47$) (TABLA 2).

LA DETERMINACION BASAL DE LDL: 155.7 ± 35 , A LAS 4 SEMANAS: 174.5 ± 49 , Y A LAS 8 SEMANAS: 160.2 ± 35 ($p=0.56$) (TABLA 2).

EN NINGUNO DE NUESTROS VALORES SE ENCONTRO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA, SIENDO PARA EL COLESTEROL ($p=0.56$) (GRAFICA 1), TRIGLICERIDOS ($p=0.86$) (GRAFICA 2), HDL ($p=0.47$) (GRAFICA 3), Y LDL ($p=0.56$) (GRAFICA 4).

NO SE REPORTARON EFECTOS COLATERALES POR LA INGESTION DEL PRODUCTO. SOLAMENTE 4 PACIENTES REPORTARON ALIENTO A PESCADO.

TABLA 1.- VALORES BASALES DEL PERFIL DE LIPIDOS

PACIENTE	EDAD	CL	TG	HDL	LDL
1	26	242	137	30	180
2	28	246	354	21	167
3	47	204	183	29	140
4	30	181	132	34	120
5	55	225	191	28	160
6	19	195	79	22	135
7	31	188	93	28	133

VALORES A LAS 4 SEMANAS

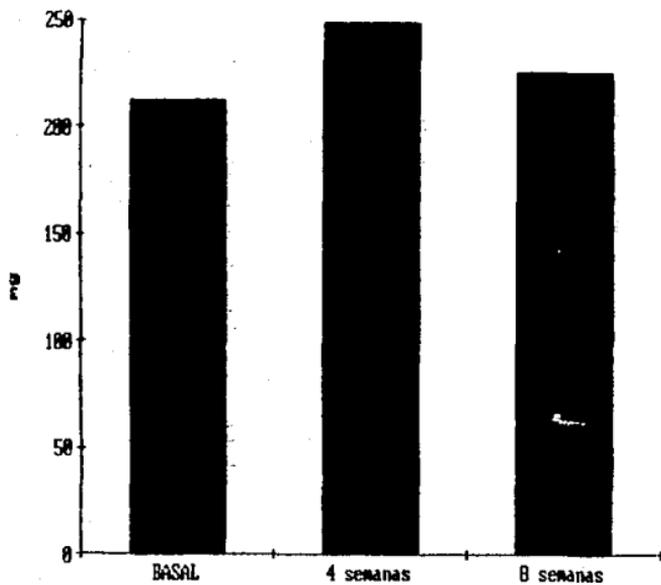
1	254	127	30	90
2	204	201	22	149
3	223	141	28	179
4	170	174	40	113
5	251	200	25	177
6	338	67	37	271
7	206	91	32	148

VALORES A LAS 8 SEMANAS

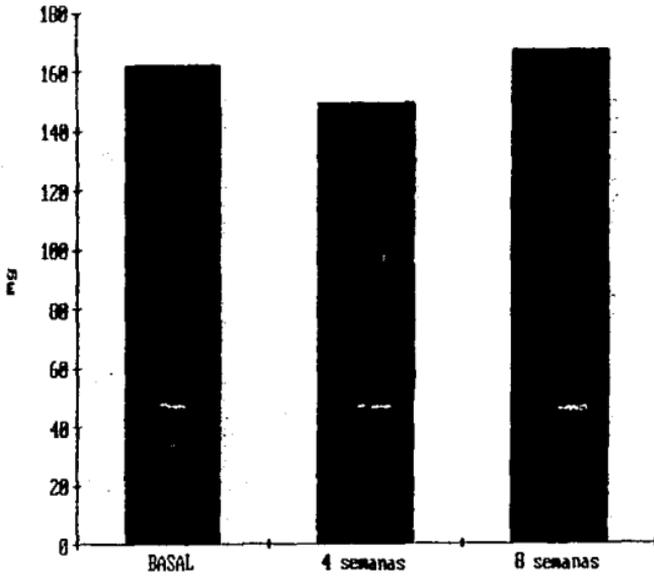
1	240	118	31	181
2	177	227	15	100
3	184	153	22	130
4	203	141	31	146
5	260	340	24	179
6	239	85	27	187
7	280	144	33	240

TABLA 2.- VALORES DEL PERFIL DE LIPIDOS Y SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

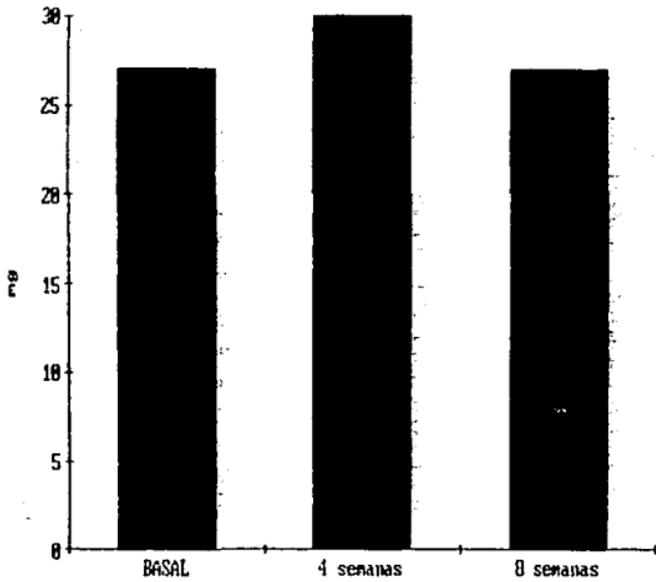
	BASAL	4 SEM	8 SEM	SE.
CL	212+-84.1	249+-43.3	226.1+-39	p=0.56
TG	162+-89	149.5+-55.7	167+-9	p=0.86
HDL	27+-4.3	30.7+-7.1	27.3+-7.2	p=0.47
LDL	155.7+-35	174.5+-49	160.2+-35	p=0.56

GRAFICA 1
COLESTEROL

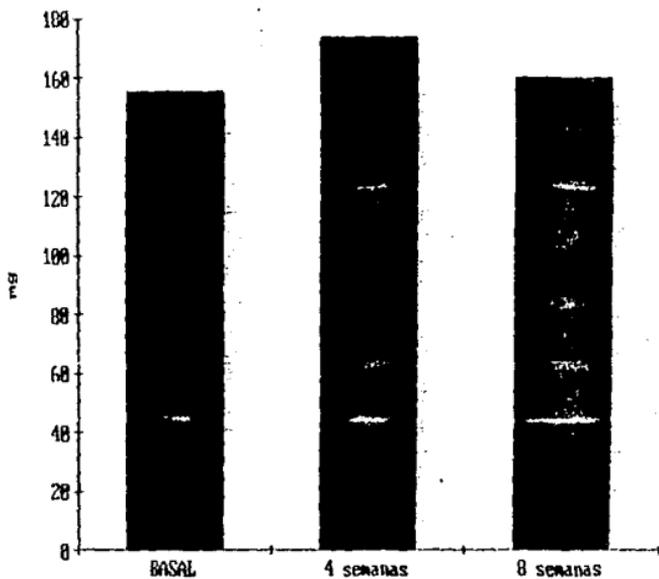
ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 2
TRIGLICERIDOS

GRAFICA 3
LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD



GRAFICA 4
LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD



ANALISIS

A PESAR DE QUE NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES FUE PEQUENA Y LAS DIFICULTADES PARA REALIZAR ESTE ESTUDIO. NUESTROS RESULTADOS NO TUVIERON EL EFECTO ESPERADO DE ESTE PRODUCTO A BASE DE ACEITE DE HIGADO DE BACALAO EN LOS TRIGLICERIDOS SERICOS, NI SOBRE EL RESTO DE LAS FRACCIONES DE LIPIDOS EN NUESTROS PACIENTES; NO PUDIENDO NUESTROS RESULTADOS SER COMPARABLES CON LOS REPORTADOS POR JONES, QUIEN OBSERVO DISMINUCION EN LOS TRIGLICERIDOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE ACIDOS 3-OMEGA.

NOSOTROS OBSERVAMOS UNA DISMINUCION DE LOS TRIGLICERIDOS AL PRIMER MES. CON UN NUEVO INCREMENTO AL SEGUNDO MES, NO ENCONTRANDO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA. SUCEDIENDO ASI CON EL RESTO DE LAS FRACCIONES LIPIDICAS.

ANTE LA IMPOSIBILIDAD DE DAR UNA EXPLICACION A NUESTROS RESULTADOS; DECIDIMOS ANALIZAR FARMACOLOGICAMENTE EL PRODUCTO POR MEDIO DE CROMATOGRAFIA DE GASES NO ENCONTRANDO EVIDENCIA DE ACIDOS 3-OMEGA.

ANTE ESTA EVIDENCIA, PUDIMOS EXPLICAR LA FALTA DE EFECTO DEL PRODUCTO SOBRE LOS LIPIDOS SERICOS. PUDIENDO CORRESPONDER NUESTROS VALORES A VARIACIONES CICLICAS QUE OCURREN EN LOS PACIENTES, SIN PODER EXCLUIR A LAS VARIACIONES DIETETICAS, EL EMPLEO DE FARMACOS QUE PUEDEN INTERFERIR CON EL PERFIL DE LIPIDOS. ASI COMO LA DIALISIS PERITONEAL PER SE. (4,5).

TODO ESTO NOS LLEVA A CONCLUIR QUE EN ESTE TIPO DE ESTUDIOS CLINICOS EN DONDE SE EMPLEA ALGUN PRODUCTO; NO HAY QUE CONFIAR EN FORMA CIEGA EN LA INFORMACION QUE EL FABRICANTE PROPORCIONA; Y AUN MAS SI LA EMPRESA QUE LO PRODUCE NO ES RECONOCIDA OFICIALMENTE POR SU CONTROL DE CALIDAD.

OTRA DE LAS CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE TRABAJO ES LA CONVENIENCIA DE REALIZAR UNA PRUEBA PILOTO CON EL PRODUCTO A EMPLEAR PARA DETERMINAR SI CONTIENE UN MINIMO DE ACTIVIDAD FARMACOLOGICA; EVITANDOSE DE ESTA FORMA COMETER ERRORES AL INTENTAR COMPARAR LOS RESULTADOS CON LOS REPORTADOS POR LA LITERATURA.

TAMBIEN PUDO SER OBSERVADO EL EFECTO PLACEBO QUE TUVO EL PRODUCTO; YA QUE EN 4 DE NUESTROS PACIENTES SE REPORTO ALIEN-TO A PESCADO; ESTO AL IGUAL QUE MUCHOS OTROS ESTUDIOS REPORTADOS NOS HABLA DE LA IMPORTANCIA DEL FACTOR PSICOLOGICO SOBRE EL PROCESO DE ENFERMEDAD DEL PACIENTE; Y SU INFLUENCIA SOBRE LA MISMA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones R. Effect of Dietary Fish Oil on Lipid abnormalities in patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Peritoneal & Dialysis International* 1988;8:203-6.
- 2.- Gorlin R. The Biological Actions and Potencial Clinical Significance od Dietary w-3 Fatty Acids. *Arch Intern Med* 1988;148:2043-8
- 3.- Zeev J. Clinical Applications of Fish Oils. *JAMA* 1988;260:665-70.
- 4.- Cutler R. Lipid Disorders in Renal Disease. Part I. Prevalence. Pathogenesis and Diagnosis. *Dial and Transp* 1988;17:533-9.
- 5.- Cutler R. Lipid Disorders in Renal Disease. Part II. Treatment. *Dial and Transp* 1988;17:587-96
- 6.- Wardle. Fish Oils and Nephritis or Hypertension. *Nephron* 1987;46:399.
- 7.- Scraschmidt L. Effects of Dietary Fish Oils on Renal Insufficiency in Rats with Subtotal Nephrectomy. *Kid Inter* 1987;32:700-9.
- 8.- Beverley P. Reduction of Plasma Lipids, Lipoproteins and Apoproteins by Dietary Fish Oils in Patients with Hipertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985;312:1210-6.
- 9.- Lizarraga J. Perfil de Lipidos en Pacientes en Dialisis Peritoneal Continua Ambulatoria. Estudio de 6 meses. Trabajo realizado para Tesis. Hospital de Especialidades. Centro Medico Nacional. 1985. IMSS.
- 10.- Lameire N. Effects of Long-term CAPD on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *C1 Nephro* 1988;30:S 53-8.
- 11.- Vlachoianis J. CAPD in Elderly Patients with Cardiovascular Risk Factors. *C1 Nephro* 1988;30:S 13-7.
- 12.- Kromhout D. The Inverse Relation Between Fish Consumption and 20 Year Mortality from Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.

- 13.- Schaefer E. Clinical Significance of Hypertriglyceridemia. Sem in Throm and Hemo 1988;14:143-7.
14. Connopr W. Effects of Omega-3 Fatty Acids in Hypertriglyceridemia. Sem in Throm and Hemo 1988;14:271-83.
- 15.- Austin M. Epidemiologic Associations Between Hypertriglyceridemia and Coronary Heart Disease. Sem in Throm and Hemo 1988;14:137-41.
- 16.- Dyerberg J. Eicosapentanoic Acid and Prevention of Thrombosis and Atherosclerosis. Lancet 1978;25:117-9.
- 17.- Goodnigh S. Effects of Dietary Fish Oil and Omega-3 Fatty Acids on Platelets and Blood Vessels. Sem in Throm and Hemost 1988;14:285-9.
- 18.- Knapp H. In Vivo Indexes of Platelet and Vascular Function during Fish Oil Administration in Patients with Atherosclerosis. N Engl J Med 1986;314:937-42.
- 19.- Bottiger L. n-3 Fish Oils in Clinical Medicine. J Intern Med 1989;225:S 1-238.