

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN
DIVISION DE TERAPIA INTENSIVA
DEPARTAMENTO DE NUTRIOLOGÍA CLÍNICA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
NUTRIOLOGÍA CLÍNICA.

“Alimentación Parenteral Perioperatoria, Efectos inmunológicos de una Mezcla Enriquecida en Ácido Oleico VS. Lípidos de Soya, un Estudio Doble Ciego, Aleatorio.”

ALUMNO: Dr. Omar David Romo Gómez

TUTOR: Dr. José Antonio Fonseca Lazcano

ASESOR: Dr. Alberto Zúñiga Rivera

COLABORADORES: QFB. Elia Criollo Mora,

QFB. José Luis Silencio Barrita, QFB. Hiram Ruiz Morales.

PATROCINADOR: Baxter de México.

1. Médico Pediatra, estudiante de la subespecialidad en Nutriología Clínica, INCMNSZ.
2. Intensivista jefe del depto. De Nutriología clínica, INCMNSZ.
3. intensivista adscrito a terapia intensiva, INCMNSZ.
4. QFB. Jefa del depto. De farmacia, centro de mezclas parenterales, INCMNSZ.
- 5 y 6. QFB INCMNSZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. Título	1
2. Índice	2
3. Planteamiento del problema	3
4. Antecedentes	4-5
5. Marco teórico	6-15
6. Marco conceptual	16-19
7. Justificación	20
8. Hipótesis	21
9. Objetivos	22
10. Metodología	23-33
11. Organización de la investigación	34-35
12. Operación de variables	36
13. Resultados	37-38
14. Conclusiones	39
15. Bibliografía	40-46
16. Anexos	47-48.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La creciente evidencia de que los AGPI de soya se asocian a inmunosupresión e inflamación, ha preocupado a la comunidad médica que se dedica al apoyo nutricional. En nuestro medio ha llevado a utilizar recomendaciones de aporte mínimo AGPI de soya para minimizar dichos efectos. De igual modo, en los grandes estudios de alimentación parenteral perioperatoria donde los resultados concluyen que esta modalidad de tratamiento se asocia con mayor tasa de complicaciones infecciosas, el consenso apunta a la posible responsabilidad de los AGPI de soya en la bolsa 3 en 1. Se conoce pues, su influencia negativa en la síntesis de inmunoglobulinas, en la reactividad linfocitaria y en la peroxidación de las membranas celulares. Respecto a los AGMI de oliva, la evidencia favorable es naciente, siendo seguro y bien tolerado en pacientes pretérmino, en nutrición parenteral en casa, pacientes desnutridos sometidos a hemodiálisis, en pacientes postquirúrgicos, politraumatizados y quemados, asociándose en estos últimos con mejor función hepática,⁴⁴ sin embargo no existen investigaciones sobre el papel y las ventajas del ac. Graso monoinsaturado de oliva en la alimentación parenteral perioperatoria. La importancia de obtener conocimiento sobre ésta área en especial se fundamenta en que el paciente desnutrido enfrenta un medio potencialmente mórbido como el hospitalario, donde las intervenciones de riesgo retan al sistema inmunológico.

ANTECEDENTES

Reimund et al. realizaron con 14 pacientes un estudio cruzado en una cohorte con nutrición parenteral en la cual administraron 3 tipos de alimentación en forma aleatoria, compuestas por: 1) 100% triglicéridos cadena larga de aceite de soya; 2) 50% de triglicéridos de cadena larga y 50% de triglicéridos de cadena media; 3) 80% de aceite de oliva y 20% de aceite de soya. El objetivo era evaluar la eficacia clínica, biológica, y la seguridad de la administración de AGMI de oliva, y a 3 meses de tratamiento con las distintas muestras no encontraron efectos importantes en $TNF\alpha$, proteína C reactiva y MDA. Concluyeron que las emulsiones con ácido oleico son seguras y benéficas en pacientes que tienen nutrición parenteral en casa, ya que se mantienen los niveles normales de AG esenciales y no afecta los parámetros de la respuesta inmunitaria.⁵

Granato et al. Encontró que los niveles altos de AGPI, especialmente de ácido linoleico, tienen un efecto supresor tanto en el número de neutrófilos, linfocitos y monocitos como en la función de los macrófagos. Se observó que las células CD4 y CD8 disminuyeron con lípidos de soya -3.4% en CD4 y -57.4% en CD8. También disminuyó significativamente la producción de IL-2 (-39% , $p < 0.05$) mientras que con el ácido oleico hubo menor reducción (-13%).⁶

Moussa et al. realizaron un estudio en ratas, a las cuales se les administró nutrición parenteral con AGPI de soya vs. AGMI de oliva. En el brazo del oliva hubo mayor expresión de CD25 (55.4 ± 3.5 vs 45.5 ± 3.3 %, $P < 0.05$) por lo que hubo mayor activación linfocitaria.³

Vahedi et al. estudiaron a 13 pacientes de 26 a 92 años con falla intestinal estable donde evaluaron durante 3 meses la respuesta metabólica general ante la administración de triglicéridos de cadena media por medio de nutrición parenteral ambulatoria, midieron las diferencias metabólicas que hay entre los AGPI de soya vs. los AGMI de oliva. Se reportó solamente un caso de neumonía después

de ocho semanas en grupo de soya. Analizaron la composición membranal de los linfocitos a 0, 60 y 90 días y observaron una diferencia en el ácido γ -linoleico con tendencia a ser mayor en el brazo de AGMI de oliva: 0.1 ± 0 SEM vs -0.1 ± 0 SEM ($P=0.02$) en soya. Lo cual traduce efectos favorables del ácido oleico vs. AGPI de soya en la membrana linfocitaria posiblemente asociados a cambios funcionales ($P < 0.04$).

Goulet et al. En un ensayo clínico, doble ciego, trabajaron con 18 niños, los cuales recibieron por dos meses AGPI de soya vs. ácido oleico. En sus resultados reportan que las concentraciones de productos de peroxidación en eritrocito/plasma (TBARS, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, por sus siglas en inglés, y una forma de medir indirectamente la producción de MDA) fueron significativamente mayores en el grupo tratado con AGPI de soya que en el grupo que recibió la emulsión de ácido oleico (TBARS= 36 ± 3.7 vs. 42.8 ± 2.3 a los 30 días de tratamiento, $P < 0.05$).¹⁹

MARCO TEÓRICO

Los ácidos grasos (AG) relevantes para este estudio son moléculas distribuidas en los reinos animal y vegetal, existiendo tres clases básicas: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, constituidos por una cadena de 18 a 22 carbonos, cerrada en un extremo por un grupo carboxilo y en otro por un grupo metilo. La convención bioquímica y fisiológica (la clasificación “omega”) para designarlos consiste en el número de carbonos, 2 puntos, luego el número de dobles enlaces en la cadena, la letra n seguida de guión y número del carbono donde ocurre el enlace distal respecto al grupo metilo; ejemplo: 18:2-n6 para el ácido linoleico. Partiendo del grado de saturación, se consideran saturados (AGS) aquellos que no contienen un doble enlace como los aceites o grasas provenientes de animales terrestres (mamíferos) o del aceite de coco y de palma, monoinsaturados (AGMI) con un doble enlace (cis C18:1) entre los que se encuentra el ácido oleico (18:1 n-9) cuya fuente principal es el aceite de oliva, aunque también se encuentra en el de avellana y canola; y poliinsaturados (AGPI) con dos o más dobles enlaces: existiendo dos AGPI, el ácido linoleico (18:2 n-6) abundante en los aceite vegetales de maíz, girasol y soya entre otros, los cuales son precursores del ácido araquidónico y el α -inolénico (18:3 n-3) predominando en plantas y pescados, de éstos últimos se obtienen los ácidos grasos n-3 de 20 y 22 carbonos; EPA (20:5 n-3) y DHA (22:6 n-3), se consideran esenciales o indispensables, puesto que el ser humano carece de las desaturasas que los puedan sintetizar por lo que tiene que provenir de la dieta.

Composición de las dos emulsiones de lípidos

	AGMI de oliva	AGPI de soya
Ácido oleico (g/L)	160	—
Lípidos de soya (g/L)	40	200
Fosfolípidos de huevo (g/L)	12	12
Oleato de sodio (g/L)	0.3	—
Glicerol (g/L)	22.5	22.5
Ácidos grasos principales (% por peso)		
16:0	13	11
18:0	3	4
18:1n-9	60	21
18:2n-6	18	53
18:3n-3	2	7
α -Tocoferol (mg/L)	30	14

En principio los AG son de importancia capital como fuente de energía en la alimentación de todo tipo: oral, enteral, parenteral. Estructuralmente, las membranas celulares los incorporan como constituyentes y a nivel molecular participan como ligandos en numerosos procesos de señalización endócrina, celular y subcelular.^{1,4} Durante la lipólisis se activa la fosfolipasa A2 la cual rompe el enlace éster en posición 2 del fosfoglicérido liberando ácido araquidónico, este se convierte en el retículo endoplásmico liso y en la membrana nuclear en compuestos eicosanoides mediante peroxidación lipídica, en donde la ciclooxigenasa origina prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina y la lipoxigenasa origina leucotrienos, lipoxinas y ácido hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE). Una mayor proporción de ácido linoleico hace que se libere mayor cantidad de ácido araquidónico de las membranas celulares favoreciendo el efecto proinflamatorio. En contraparte aportes ricos de ácido oleico pueden inhibir la formación de leucotrienos B4 (LTB4), ya que pequeñas cantidades de ácido eicosatrienoico (ETA) de la serie n-9 inhiben la leucotrieno A4-hidrolasa.⁴⁵ En modelos de experimentación

animal y humana la producción de PGE2, LTB4, Il-1, Il-2 e Il-6 por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares disminuye cuando son alimentados con dietas ricas en ácido oleico.⁴⁵ El ácido oleico y el linolénico son inhibidores competitivos de la Δ^6 -desaturasa que transforma el ácido linoleico en g-linolénico.⁴⁵ En el estudio de los siete países puso de manifiesto que la dieta mediterránea que incorpora al aceite de oliva (rico en ácido oleico) como principal fuente de grasa, se asocia con una menor incidencia de mortalidad cardiovascular y una mayor longevidad. En diversas poblaciones no mediterráneas como en los esquimales se observó una clara disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular debido a que estos consumían mayor cantidad de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados n3 de origen marino y una menor cantidad de grasa saturada y ácidos grasos n6.⁴⁵ La sustitución de ácidos grasos saturados por ácido oleico disminuye el colesterol total a expensas de colesterol LDL y eleva el colesterol HDL, determinando una mejoría en el cociente aterogénico.

La alimentación parenteral que aporta al menos el 85% del requerimiento calórico durante 5-7 días prequirúrgicos y 3 días postquirúrgicos, beneficia de manera significativa a los pacientes con desnutrición severa, disminuyendo la frecuencia de complicaciones no infecciosas, sin influir en la frecuencia de complicaciones infecciosas, la cuales es similar utilizando cualquier tipo de apoyo nutricional.^{47,48.}

Existe evidencia de la asociación, tanto causal como terapéuticas del aceite de oliva a diversas enfermedades, lo que actualmente es motivo de investigación; como en este caso, donde podemos iniciar recordando que hasta hace unos pocos años los AG para uso parenteral provenían exclusivamente de la soya, adicionados con pequeñas cantidades de fosfolípido de huevo como emulsificante, resultando una mezcla que contiene 62% de AGPI, principalmente ácido linoleico.¹ En general hay tres recomendaciones: a) que la ingesta de grasa total sea $\leq 30\%$ o máximo hasta el 35% del contenido calórico total, éste último cuando el excedente sea a base de aceite de oliva (15-20%) b) que $\approx 5\%$ de las kilocalorías totales/día provenientes de los ácidos linoleico/linolénico (linoleico de 4% y linolénico 1% de las Kcal totales, aproximadamente de 3 a 6gr /día, sin exceder-

se de un 7 a máximo 10% previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales, la deficiencia de ac. Linoleico ocasiona piel seca, escamosa, alopecia, deficiencia en la cicatrización de heridas y en niños pobre crecimiento c) que la dosis diaria combinada de ácidos grasos totales sea: para AGS \leq a 10% (preferentemente de 7-8%), de AGPI \leq 5% (4% de ácido linoleico + araquidónico y 0.8-1% de ácido linolénico que corresponde a 2gr. con 200mg de DHA 0.08%) y los AGMI 15 a 20% del contenido calórico total.^{2,45} Dicha relación preserva la capacidad reguladora del ácido oleico sobre las otras dos series.⁴⁵ El que dosis mayores puedan desajustar la balanza entre los productos del ácido araquidónico tanto de la vía de la ciclooxigenasa (prostaglandinas y tromboxanos), como de la vía de la lipooxigenasa (leucotrienos y eicosanoides) promoviendo la inflamación, hace pensar que los lípidos de soya para uso parenteral contienen demasiados AGPI. Así, a dosis elevadas de ácido linoleico, algunos estudios sugieren que la respuesta inmune se abate, además de producir mayor efecto proinflamatorio^{3,44}; por ejemplo, la expresión del CD25 en células T (tanto en CD4+ como en CD8+) disminuye.³ En el concepto de “balanza inflamatoria”, los AGPI privilegian la producción de eicosanoides (AGPIs de hasta 6 dobles enlaces) y entorpecen la resistencia al estrés oxidativo.⁴ De esto ha surgido la preocupación por diseñar mezclas de AG menos cargadas de AGPI, una de ellas, recientemente aprobada para uso en humanos, es la mezcla a base de 80% de aceite de olivo (un AGMI, 18:1-n9) y con sólo 20% de aceite de soya (15% de ácidos grasos saturados, 65% de ácidos grasos monoinsaturados y 20% de poliinsaturados). Reimund et al. realizaron con 14 pacientes un estudio cruzado en una cohorte con nutrición parenteral en la cual administraron 3 tipos de alimentación en forma aleatoria, compuestas por: 1) 100% triglicéridos cadena larga de aceite de soya; 2) 50% de triglicéridos de cadena larga y 50% de triglicéridos de cadena media; 3) 80% de aceite de oliva y 20% de aceite de soya. El objetivo era evaluar la eficacia clínica, biológica, y la seguridad de la administración de AGMI de oliva, y a 3 meses de tratamiento con las distintas muestras no encontraron efectos importantes en $\text{TNF}\alpha$, proteína C reactiva y MDA. Concluyeron que las emulsiones con ácido oleico son seguras y benéficas en pacientes que tienen

nutrición parenteral en casa, ya que se mantienen los niveles normales de AG esenciales y no afecta los parámetros de la respuesta inmunitaria.⁵

1.2 Inflamación y respuesta inmune

En el experimento comparativo de Granato et al. los niveles altos de AGPI, especialmente de ácido linoleico, tienen un efecto supresor tanto en el número de neutrófilos, linfocitos y monocitos como en la función de los macrófagos. Se observó que las células CD4 y CD8 disminuyeron con lípidos de soya --3.4% en CD4 y -57.4% en CD8. También disminuyó significativamente la producción de IL-2 (-39%, $p < 0.05$) mientras que con el ácido oleico hubo menor reducción (-13%).⁶ Moussa et al. realizaron un estudio en ratas, a las cuales se les administró nutrición parenteral con AGPI de soya vs. AGMI de oliva. En el brazo del oliva hubo mayor expresión de CD25 (55.4 ± 3.5 vs 45.5 ± 3.3 %, $P < 0.05$) por lo que hubo mayor activación linfocitaria.³ Vahedi et al. estudiaron a 13 pacientes de 26 a 92 años con falla intestinal estable donde evaluaron durante 3 meses la respuesta metabólica general ante la administración de triglicéridos de cadena media por medio de nutrición parenteral ambulatoria, midieron las diferencias metabólicas que hay entre los AGPI de soya vs. los AGMI de oliva. Se reportó solamente un caso de neumonía después de ocho semanas en grupo de soya. Analizaron la composición membranal de los linfocitos a 0, 60 y 90 días y observaron una diferencia en el ácido γ -linoléico con tendencia a ser mayor en el brazo de AGMI de oliva: 0.1 ± 0 SEM vs -0.1 ± 0 SEM ($P=0.02$) en soya. Lo cual traduce efectos favorables del ácido oleico vs. AGPI de soya en la membrana linfocitaria posiblemente asociados a cambios funcionales ($P < 0.04$).⁷ Estudios demuestran que el aceite de soya inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T así como la producción de IL 2.⁴⁴

1.3 Peroxidación

De ahí que un exceso de linoleico puede aumentar la peroxidación lipídica, puesto que entre más dobles enlaces tenga un AG es mejor blanco para los radicales libres, siendo por tanto los ácidos grasos monoinsaturados menos sus-

ceptibles a la modificación oxidativa.⁴⁵ Los radicales libres para completar su par electrónico, reaccionan con otro radical o bien sustraen un electrón de otra molécula (por ejemplo, un AGPI), la cual se convierte entonces en un radical. Así, cuando se origina el radical lipídico, sufre inmediatamente un reajuste molecular produciéndose un dieno conjugado que puede reaccionar con el oxígeno y formar un radical peroxilo. Este radical puede formar de nuevo un radical libre lipídico y un hidroperóxido. Por tanto, una vez iniciada la peroxidación de lípidos, tiene lugar una reacción en cadena de producción de radicales libres que lleva a la formación de peróxidos orgánicos a partir de los AGPI propagándose el daño peroxidativo. Por último, los productos finales del proceso de peroxidación lipídica, entre los que se encuentran hidrocarburos volátiles, alcoholes o aldehídos, pueden difundir lejos del lugar donde se originaron y causar edema celular e influir en la permeabilidad vascular, inflamación y quimiotaxis.⁸ El proceso de peroxidación aumenta las características hidrofílicas de los fosfolípidos de la membrana celular modificando su estructura y función. La peroxidación lipídica puede reducirse en la medida en que se interrumpa la reacción en cadena, que genera el radical hidroxilo sobre los AGPI. Este efecto antioxidante lo posee la vitamina E porque dispone, en su estructura química, de un grupo hidroxilo que puede reducir y estabilizar la especie radical.⁹ A este respecto, las emulsiones a base de ácido oleico contienen mayor cantidad de α -tocoferol (antioxidante) que las de AGPI de soya (30mg/L contra 11mg/L) además de contener escualeno, fitosteroles, triterpenos y compuestos fenólicos.⁴⁴

1.4 Proteína C reactiva

Existen tres PCR clínicamente relevantes para este estudio: a) la PCR “convencional” indicada para la evaluación de infecciones, daño tisular y trastornos inflamatorios. Estos ensayos proveen información en el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de enfermedades inflamatorias. La CRP es una de las varias proteínas de fase aguda inducidas por citocinas, cuyos niveles se elevan inespecíficamente durante procesos infecciosos e inflamatorios no infecciosos. Se considera que la prueba es clínicamente relevante a niveles > a 10 mg/L, ya que en

sujetos aparentemente sanos los niveles típicamente son < a 5 mg/L. En caso de anormalidad éstos se elevan entre 4 a 8 h luego del proceso patológico y pueden variar entre los 20 y los 200 mg/L; b) la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP por sus siglas en inglés) que, como su nombre lo indica, tiene un rango de medición por debajo de la PCR convencional, y se maneja su indicación como predictor de procesos inflamatorios en individuos aparentemente sanos. Su nivel normal es usualmente \leq a 1 mg/L e incrementos \geq a 2 mg/L son clínicamente relevantes.^{10,11,12}

1.5 Citocinas

Las citocinas IL-1 β , IL-6, TNF α y el TNF- β son consideradas como las principales citocinas inflamatorias; la IL-10 tal vez una de las principales citocinas antiinflamatorias, con poder predictivo en algunos estados patológicos.¹³ Estas citocinas se elevan inespecíficamente en inflamación asociada a sepsis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias, aneurisma aórtico y una variedad extensa de procesos.^{14,15,16} Se ha encontrado in vitro que el ac. Oleico disminuye la producción de citocinas inflamatorias como TNF α e IL-1 β .⁴⁴ El objetivo de medir la IL-1 β y el TNF α en contraparte de la IL-10 es el de crear un cociente entre la señal inflamatoria/antiinflamatoria y compararlo entre los grupos de tratamiento.⁶

1.5.1 IL-1 β : Es una citocina liberada a la circulación sanguínea por los macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). e interacciona con dos tipos de receptores:²

- Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1.
- Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.

tienen importantes efectos biológicos y propiedades inmunorreguladoras indispensables para el funcionamiento del sistema inmune tales como su efecto mitogénico sobre los linfocitos T, induciendo en ellos la síntesis de IL-2 así como la expresión de sus receptores. Aumenta la síntesis de derivados del ácido araquidónico tales como PGE-2 y otros, induce la expresión de moléculas de adhesión, aumenta el número de neutrófilos, produce activación de las células endo-

teliales y participa en el desarrollo del *shock* endotóxico. Se ha descrito que induce la síntesis de IL-6 por parte de las células fagocíticas y endoteliales.

Entre sus funciones principales están:

- Efectos proinflamatorios producto de la liberación de histamina por mastocitos, causando vasodilatación y los signos de inflamación localizada.³
- Tiene actividad quimotáctica sobre los granulocitos.
- Es un pirógeno causando fiebre por liberación de prostaglandinas.
- Junto con IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda (por ej., fibrinógeno y proteína C reactiva).
- Actúa sobre el sistema nervioso central produciendo sueño y anorexia durante procesos infecciosos por el efecto del óxido nítrico. Ese mismo efecto inhibe la contracción de la musculatura lisa de las arterias y del músculo cardíaco. (Cabe decir que el óxido nítrico es un mediador soluble de las inflamaciones, en estas produce vasodilatación)
- Estimula la liberación de hormonas de la hipófisis.
- Incrementa el número de células precursoras de la médula ósea.
- Promueve la expresión de los genes que la producen, así como de la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-8 y de ciertos protooncogenes como c-fos y c-jun.

Su valor normal empleando la técnica de inmunoensayo ELISA de tipo sándwich es de 15.6 pg/mL.

1.5.2 IL 10: Entre las citocinas antiinflamatorias, la IL-10 es considerada la interleucina antiinflamatoria por excelencia. Fue en primer lugar identificada como el factor inhibidor de la síntesis de citocinas (CSIF), pues actuaba inhibiendo la producción de citocinas por los linfocitos T, particularmente el IFN- γ por las células Th1 en los sistemas murinos. En ellos, sin embargo, esta inhibición sólo se observaba cuando los macrófagos actuaban como células presentadoras de antígenos (CPA).

Trabajos posteriores revelaron que la IL-10 es, de hecho, una citocina con propiedades pleiotrópicas que actúa sobre diferentes tipos celulares, incluyendo los timocitos, las células T citotóxicas, los mastocitos, las células B y los monocitos-macrófagos.

La IL-10 es producida principalmente por un subtipo de linfocitos CD4+ (Th2), y también en grandes cantidades por los macrófagos. Es una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir importantes funciones de estos dos tipos celulares. Así, se ha descrito que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y por células T, activadas a través de distintos estímulos.

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la IL-10 inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias. Uno de los más estudiados es la inhibición de la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B por parte de la IL-10 en los monocitos y células T, por medio de un proceso donde intervienen segundos mensajeros del tipo de radicales libres de oxígeno. Esto tiene como resultado una reducción de la síntesis de interleucinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y quimiotácticos de células del sistema inmunológico que limita la respuesta inflamatoria local en la placa. Este mecanismo de acción de la IL-10 difiere del de la IL-4, otra interleucina antiinflamatoria, la cual inhibe igualmente la síntesis de factores proinflamatorios, pero por una vía que no involucra al NF- κ B, sino secundariamente a un aumento de la degradación del ARNm de dicha molécula⁵⁵. Su valor normal por Elisa es de 5.4-12 y hasta 53 pg/ml.⁵⁵

1.6 Malondialdehído

Una concentración elevada de productos finales de la peroxidación lipídica es la evidencia más frecuentemente citada sobre la intervención de los radicales libres en las enfermedades.¹⁷ El malondialdehído (MDA) es una sustancia involucrada en el daño tisular que se produce directamente de la acción de los radicales libres sobre los AGPI de la membrana celular. El daño tisular inicia con la activación de la fosfolipasa A2 y la liberación de ácido araquidónico, el cual toma la vía de la 12-lipooxigenasa, generando grandes cantidades de ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico, el cual puede convertirse en una fuente importante de radicales libres, especialmente el radical libre hidroxilo (OH). Este, a su vez, oxida a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas biológicas y otras biomoléculas, generando el MDA que traduce la peroxidación.¹⁸

Goulet et al. en un ensayo clínico, doble ciego, trabajaron con 18 niños, los cuales recibieron por dos meses AGPI de soya vs. ácido oleico. En sus resultados reportan que las concentraciones de productos de peroxidación en eritrocito/plasma (TBARS, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, por sus siglas en inglés, y una forma de medir indirectamente la producción de MDA) fueron significativamente mayores en el grupo tratado con AGPI de soya que en el grupo que recibió la emulsión de ácido oleico (TBARS= 36 ± 3.7 vs. 42.8 ± 2.3 a los 30 días de tratamiento, $P < 0.05$).¹⁹

Los valores normales oscilan de 0.97 ± 0.20 Umol/L.⁵³

1.7 Isoprostanos

Son sustancias que se derivan del ataque no-específico del ácido araquidónico por radicales libres, y existe una complejidad de ellos. Uno de los más importantes es el 15-F2t-IsoP (también 8-iso-PGF₂), que es un potente constrictor en la mayoría de los lechos vasculares, árbol bronquial, tracto gastrointestinal y útero. Además, estimula la mitogénesis, promueve la adhesión de monocitos y polimorfonucleares, e induce necrosis endotelial. Es el más sensible específico de los biomarcadores en la lipoperoxidación en cuanto a trastornos vasculares. Correlaciona con la respuesta hemodinámica y con la respuesta de óxido nítrico en hipertensión pulmonar, así como, en orina, con enfermedad coronaria.^{20,21.}

Los niveles normales por ELISA van de 2-34 pg/ml.⁵²

MARCO CONCEPTUAL

Desnutrición severa. En adultos es diagnosticada en base a una clasificación global subjetiva grado "C" la cual reúne las siguientes características:

- Pérdida significativa de peso: $\geq 2\%$ en 1 semana, $\geq 5\%$ en 1 mes, $\geq 7.5\%$ en 3 meses o $\geq 10\%$ en 6 meses.
- Ingestión alimentaria: líquida, ingestión $< \frac{1}{2}$ de lo que comía, o en ayuno ≥ 5 días.
- Síntomas gastrointestinales: ayuno, anorexia, hiporexia $\geq \frac{1}{2}$ de lo que normalmente comía, náusea o vómito > 5 días; diarrea $> 500\text{ml/d}$ por más de 2 días.
- Capacidad funcional o física: postrado en cama por astenia.
- Diagnóstico: Al menos una de las siguientes enfermedades (anorexia o bulimia nerviosa, síndromes de mala absorción como enfermedad celíaca, CUCI, Crohn, sx. Intestino corto; fistulas de alto gasto, neoplasias, úlceras por decúbito, insuficiencia hepática, insuficiencia renal e historia de cirugía gastrointestinal mayor de hasta un año previo).
- Reserva de masa grasa: Muy disminuida (xxx) sobretodo en tríceps e intercostal.
- Reserva de masa muscular: muy disminuida (xxx), sobretodo en cuádriceps, deltoides y temporal.
- Edema nutricional: ascitis.
- Signos clínicos: graves (xxx) de deficiencia vitamínica y mineral.^{39,40,49,50.}

Riesgo nutricional prequirúrgico: Se evalúa utilizando el índice de riesgo nutricional (IRN), clasificado como severo con un puntaje ≤ 83.5 en base a la siguiente fórmula:

IRN: $1.519 \times (\text{albúmina en gr. por litro}) + (0.417) \times (\text{peso actual} \div \text{peso habitual}) \times (100)$.³⁸

Ácidos grasos monoinsaturados: (AGMI) son ácidos grasos de cadena larga (18-22 carbonos) con un solo doble enlace (cis C18:1) entre los que se encuen-

tra el ácido oleico (18:1 n-9) cuya fuente principal es el aceite de oliva, aunque también se encuentra en el de avellana y canola.⁴⁹

Ácidos grasos poliinsaturados: (AGPI) Son ácidos grasos de cadena larga (10-22 carbonos) con dos o más dobles enlaces: existiendo dos AGPI, el ácido linoleico (18:2 n-6) abundante en los aceites vegetales de soya, maíz y girasol entre otros, los cuales son precursores del ácido aráquidónico.⁴⁹

Investigaciones con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profiláctico no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros. Estipulado en el *artículo 17* de la ley general de salud.⁴⁶

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP por sus siglas en inglés) que, como su nombre lo indica, tiene un rango de medición por debajo de la PCR convencional, y se maneja su indicación como predictor de procesos inflamatorios en individuos aparentemente sanos. Su nivel normal es usualmente \leq a 1 mg/L e incrementos \geq a 2 mg/L son clínicamente relevantes.^{10,11,12}

TNF- α : Es un polipeptido con efecto clave en la inmunidad del huésped, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana. Induce crecimiento tisular, diferenciación de tejidos e inmunorregulación, además se considera como un mediador primario en muchas condiciones inflamatorias incluyendo el shock tóxico y la

sepsis. Se determina por un método inmunométrico ELISA tipo sándwich. En individuos sanos, sus niveles son variables, fluctuando entre 50 pg/ml y no detectables. Los niveles superiores a 100 pg/ml, en general, se asocian con morbilidad⁵⁴.

IL-1 β : Es una citocina liberada a la circulación sanguínea por los macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). e interacciona con dos tipos de receptores:²

- Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1.
- Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.

tienen importantes efectos biológicos y propiedades inmunorreguladoras indispensables para el funcionamiento del sistema inmune tales como su efecto mitogénico sobre los linfocitos T, induciendo en ellos la síntesis de IL-2 así como la expresión de sus receptores. Aumenta la síntesis de derivados del ácido araquidónico tales como PGE-2 y otros, induce la expresión de moléculas de adhesión, aumenta el número de neutrófilos, produce activación de las células endoteliales y participa en el desarrollo del *shock* endotóxico. Se ha descrito que induce la síntesis de IL-6 por parte de las células fagocíticas y endoteliales. Su valor normal empleando la técnica de inmunoensayo ELISA de tipo sándwich es menor de 15.6 pg/mL.

Entre sus funciones principales están:

- Efectos proinflamatorios producto de la liberación de histamina por mastocitos, causando vasodilatación y los signos de inflamación localizada.³
- Tiene actividad quimotáctica sobre los granulocitos.
- Es un pirógeno causando fiebre por liberación de prostaglandinas.
- Junto con IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda (por ej., fibrinógeno y proteína C reactiva).
- Actúa sobre el sistema nervioso central produciendo sueño y anorexia durante procesos infecciosos por el efecto del óxido nítrico. Ese mismo efecto inhibe la contracción de la musculatura lisa de las arterias y del músculo cardíaco. (Cabe decir que el oxido nítrico es un mediador soluble de las inflamaciones, en estas produce vasodilatación)
- Estimula la liberación de hormonas de la hipófisis.
- Incrementa el número de células precursoras de la médula ósea.
- Promueve la expresión de los genes que la producen, así como de la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-8 y de los protooncogenes como c-fos y c-jun.

Interleukin-10 (IL-10): La IL-10 es producida principalmente por un subtipo de linfocitos CD4+ (Th2), y también en grandes cantidades por los macrófagos. Es una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias ya que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y por células T, activadas a través de distintos estímulos. Su valor normal por Elisa es de 7.4-12 y hasta 53 pg/ml.⁵⁵

Malondialdehido: Traductor del daño peroxidativo de los radicales libres sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares. Los valores normales oscilan de 0.97 ± 0.20 Umol/L.⁵³

8 isoprostanos: Son sustancias que se derivan del ataque no-específico del ácido araquidónico por radicales libres.^{20,21} Los niveles normales por ELISA van de 2-34 pg/ml.⁵²

JUSTIFICACIÓN

Dado que, en alimentación parenteral, el uso de AGPI de soya es prácticamente universal y de que este aporta cerca de 60% de los ácidos grasos esenciales, es considerado excesivo, debido a que tan solo un aporte del 2% sería suficiente para evitar la deficiencia de ácidos grasos esenciales sin favorecer su efecto proinflamatorio e inmunosupresor. Por tal motivo consideramos utilizar mayor aporte de aceite de olivo (80%) y solo un 20% de aceite de soya, para aportar evidencia sobre la potencialidad de que una mayor proporción de aceite de oliva no se asocie a las mismas alteraciones inmunológicas e inflamatorias, disminuyendo la peroxidación lipídica en comparación con los AGPI de soya exclusivos. Se podría obtener un beneficio en el tratamiento nutricional de los enfermos y mejorar la frecuencia de infecciones, lo que actualmente limita en cierta forma la aplicación de la alimentación parenteral perioperatoria, o contrarresta los beneficios de los demás componentes de la alimentación parenteral, sobretodo en el paciente desnutrido que requiere someterse a recuperación nutricional prequirúrgica.

HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con alimentación parenteral enriquecida con AGMI de oliva tendrán menos inflamación y menos indicadores de inmunosupresión que los pacientes tratados con AGPI de soya.

OBJETIVOS

1. General

Medición de los marcadores inflamatorios asociados a la administración por vía parenteral de AGPI de soya vs. AGMI de oliva (hs-PCR, TNF α)

2. Específicos

- 2.1 Medición del grado de lipoperoxidación asociado a la administración por vía parenteral de AGPI de soya vs. AGMI de oliva. (MDA e isoprostanos).
- 2.2 Medición del grado de inmunosupresión asociado a la administración por vía parenteral de AGPI de soya vs. AGMI de oliva (IL1- β , IL10)

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado y comparativo entre AG-MI de oliva vs. AGPI de soya.

Población de estudio

Se incluyó como universo de trabajo a todos los pacientes de ambos sexos, entre los 18 y 70 años de edad, que al momento del ingreso o durante su estancia intrahospitalaria hayan presentado desnutrición (clasificación global subjetiva "C" y/o índice pronóstico nutricio ≤ 83.5), con requerimiento de cirugía digestiva por cualquier causa y que requieran apoyo nutricio con alimentación parenteral perioperatoria.

Unidad de observación

Todo paciente hospitalizado de 18 a 70 años de edad, con desnutrición y apoyo nutricio parenteral pre y postquirúrgico, en quienes se utilice NPT con bolsa 3 en 1 utilizando lípidos enriquecidos con aceite de olivo o soya.

Criterios de Inclusión

Se incluyó a todo paciente masculino o femenino de 18 a 70 años de edad con desnutrición, (clasificación global subjetiva C, y/o índice pronóstico nutricio ≤ 83.5) candidato a cirugía digestiva por cualquier causa, con indicación de alimentación parenteral perioperatoria, hemodinámicamente, ventilatoriamente y bioquímicamente estable, que haya aceptado participar en el estudio y que no tenga criterios de exclusión.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron los pacientes con historia de hipersensibilidad a lípidos de olivo o soya, con embarazo, obesidad (índice de masa corporal $\geq 40 \text{kg.cm}^2$), hipertriglicéridemia $> 500 \text{mg/dl}$, los que presenten elevación basal de las variables princi-

pales así como los que padecen enfermedades que cursen con inmunosupresión: VIH, trastornos del sistema hematopoyético (Leucemias, linfomas, anemia aplásica), Cushing, enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, LUPUS) cualquier tipo de infección activa incluyendo septicemia, sepsis abdominal, falla orgánica en evolución (pacientes críticos), los que se encuentren bajo tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor incluyendo quimioterapia, radioterapia y los que no deseen participar en el estudio.

Criterios de Eliminación

Se eliminaron los pacientes que por cualquier razón no completaron 3 muestras sanguíneas, los que presentaron reacciones de hipersensibilidad a los componentes de la nutrición parenteral, los que desarrollaron complicaciones metabólicas severas que contraindicaron continuar la nutrición parenteral, así como los que decidieron no continuar participando en el estudio.

Tamaño de la muestra

Con 2 mediciones repetidas post-aleatorización, correlación de 0.7 en las mediciones y un poder del 80%, estimamos que una muestra de 22 pacientes por grupo sería suficiente para rechazar la hipótesis de nulidad con una significancia del 5%; con 3 pacientes por grupo adicionales en previsión de pérdidas, tendríamos una muestra total de 50 pacientes a reclutar en 18 meses.

Métodos y estrategias para extraer la información:

Todos los días el equipo de investigación pasará a cada sector para identificar de nuestro universo de trabajo, los que sean candidatos a algún procedimiento quirúrgico gastrointestinal, a los cuales se les hará una valoración nutricia completa, incluyendo la escala de valoración global subjetiva y el índice de riesgo nutricional, cerciorándonos de que no cuenten con criterios de exclusión y de que cumpla criterios para recibir apoyo nutricional parenteral, debiendo externárselo al paciente quien al aceptar dicha terapéutica, se le ofrecerá participar en el protocolo de investigación mediante una explicación clara, completa y comprensible

acerca de los beneficios, riesgos y procedimientos para la obtención de muestras sanguíneas, tal y como lo estipula el artículo 17 y 21 de la ley general de salud, quien en caso de aceptar participar en el estudio, deberá firmar una hoja de consentimiento informado que reúne los requisitos del artículo 22 de la ley general de salud.

Las complicaciones clínicas postoperatorias se recabarán del expediente clínico de cada paciente.

Maniobra o intervención

Se administrarán en forma ciega, dos mezclas 3 en 1 de alimentación parenteral, una conteniendo una mezcla enriquecida en ácido oleico, y la otra, “estándar”, a base de lípidos de soya, iniciando 7 días antes de la cirugía, y culminando 15 días postoperatorios (ver grupos de tratamiento). Las mezclas 3 en 1 serán “cegadas” por el farmacéuta quien será el único en conocimiento de los códigos, los cuales se abrirán hasta el final del estudio o en caso de que ocurriesen fenómenos inaceptables durante el estudio.

Consideraciones éticas

Esta es una investigación clasificada con riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 de la ley general de salud; actualizada al 2010.⁴⁶

Mecanismo de asignación al tratamiento

Éste será asignado por medio de sorteo en base a columnas de números aleatorios generados por computadora (ver grupos de tratamiento), sólo para los grupos I y II (ver siguiente inciso).

Grupos de tratamiento:

Grupo I: serán sorteados a recibir una mezcla de AGMI de oliva; carga calórica a 25 kcal de peso actual, con una proporción kilocalorías nitrógeno de 125:1, una semana antes y una semana después del momento quirúrgico.

Grupo II: serán sorteados a recibir una mezcla de AGPI de soya; carga calórica a 25 kcal de peso actual, con una proporción kilocalorías nitrógeno de 125:1, una semana antes y una semana después del momento quirúrgico.

4.7 Duración del seguimiento individual:

Se hará un seguimiento individual de los pacientes desde su ingreso al estudio, 1 semana antes de la cirugía, hasta 30 días postoperatorios.

6.0 Variables a medir

6.1 Principal: Proteína C- Reactiva, convencional y de alta sensibilidad.

6.2 Secundarias: MDA, isoprostanos, TNF, IL1, IL10, linfocitos, complicaciones mayores y menores, estancia hospitalaria, mortalidad y antropometría.

6.2.1 Medición de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en suero o plasma.

El método de análisis es una técnica ELISA específico para hs-CRP. El sistema de ensayo utiliza un anticuerpo monoclonal específico para ciertas determinantes antigénicas de hsCRP. Este anticuerpo monoclonal se recubre en la fase sólida de la microplaca de titulación. El anti-hsCRP se obtiene de cabra y se conjuga con peroxidasa de rábano como enzima reveladora. Después de 45 minutos de incubación con los dos anticuerpos, se agrega al sistema el sustrato tetrametil benzidina que muestra un color con máximo de absorción a 450 nm. En base a valores reportados como normales de 1 mg/L de hs-PCR propuesto para el grupo de tratamiento, y de 1.5 mg/L para los grupos de control, con una desviación estándar de 0.6 mg/L, ²²⁻²⁵

6.2.2 Medición de Malondialdehido (MDA) total en plasma:

Método del ácido tiobarbitúrico: 0.5 mL de plasma se agitan con 2.5 mL de ácido tricloroacético al 20% en un tubo de centrifuga de 10 mL. Se agrega 1 ml de ácido tiobarbitúrico al 0.6%, se agita y se calienta en baño María por 30 min. Se enfría rápidamente. Posteriormente se agita en una capa de 4 mL de alcohol n-

butílico en un tubo de separación y el contenido de MDA en el plasma se determina por la absorbencia a 535 nm y 520 nm utilizando butanol como blanco. Se utilizan estándares de 5, 10 y 20 mM de 1,1,3,3-tetraetoxipropano para la curva patrón.²⁶

6.2.3 Medición del 8-isoprostano en plasma humano:

Las muestras de sangre para la determinación plasmática de 8-isoprostano se colectan en tubos conteniendo EDTA-3Na 10 mM, trasylol 20 kU/L e indometacina 0.1 mM. También puede utilizarse suero heparinizado. Las muestras se almacenan a -80°C hasta su análisis. Extracción: Las proteínas y los lípidos del plasma se remueven en un primer paso con un gel ODS (ODS-Q3, fuji gel, Tokio, Japón) y en el segundo paso se separa el 8-isoprostano de sus análogos y compuestos relacionados con una columna NH₂-Sep Pak (Sep Pak Vac NH₂, Waters MA, USA). Para optimizar las condiciones de extracción se puede utilizar ³H-8-isoprostano marcado y otros compuestos relacionados que incluyen a PGF_{2α}, TXB₂, 6-ceto-PGF₁, PGE₂ y PGD₂. Medición: 1 mL de la suspensión de gel ODS (80 mg de silica gel ODS-Q3 en HCl 0.1M conteniendo etanol, 40mL/L) se mezcla con 0.5 mL de plasma y se deja reposar a temperatura ambiente durante 5 min. El gel se colecta por centrifugación y se lava dos veces con 1 mL de HCl 0.03 M conteniendo etanol 150 mL/L y una vez con 1 mL de éter de petróleo, para remover las proteínas y los lípidos. El 8-isoprostano se eluye del gel con dos porciones de 1 mL de acetato de etilo. Los eluatos se combinan y se evapora a sequedad en Atmósfera de N₂. El residuo conteniendo al 8-isoprostano se disuelve en 1 ml de solución A (hexano:2-propanol:ácido acético, 90:10:0.5, V/V/V) y se aplica a una columna sep pak NH₂ equilibrada con la solución A, seguida por otro lavado con 5 mL de la solución B (hexano:2-propanol:ácido acético, 75:25:0.5, V/V/V), finalmente el 8-isoprostano se eluye de la columna con solución C (hexano:2-propanol:ácido acético, 45:55:0.5, V/V/V), y se seca bajo atmósfera de N₂. El residuo se resuspende en 1 mL del amortiguador del ensayo ELISA incluido en el kit. El ELISA se efectúa de acuerdo a las instrucciones del fabricante.²⁷⁻³³ Los niveles normales por ELISA van de 2-34 pg/ml.⁵²

6.2.4 Medición de TNF- α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un polipéptido de 17 kDa producido primariamente por monocitos y macrófagos activados. Este polipéptido media muchas respuestas inmunes e inflamatorias, incluyendo la activación y diferenciación de los monocitos y macrófagos, la expresión de complejos mayores de histocompatibilidad de clase I y II y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. Es un agente clave en la inmunidad del huésped, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana. Induce crecimiento tisular, diferenciación de tejidos e inmunorregulación, además se considera como un mediador primario en muchas condiciones inflamatorias incluyendo el shock tóxico y la sepsis. Se determina por un método inmunométrico ELISA tipo sándwich. En individuos sanos, sus niveles son variables, fluctuando entre 50 pg/ml y no detectables. Los niveles superiores a 100 pg/ml, en general, se asocian con morbilidad⁵⁴.

6.2.5 Medición de IL-1 β humana en suero o plasma

Interleucina 1 incluye dos proteínas distintas, IL-1 α y IL-1 β , que juegan un papel central en inflamación crónica aguda, ambas tanto local como sistemicamente. El inmunoensayo para esta interleucina contiene anticuerpos anti IL-1 β y ha demostrado ser cuantitativamente muy exacto.

Ensayo: Éste emplea una técnica de inmunoensayo ELISA de tipo sándwich. La microplaca contiene un anticuerpo monoclonal específico anti IL-1 β . Tanto las muestras como los estándares se pipetea en los pozos y cualquier cantidad de IL-1 β presente se inmoviliza por el anticuerpo precubierto en la placa. Después de varios lavados se agrega un anticuerpo policlonal específico para IL-1 β con la enzima reveladora correspondiente. Posteriormente se agrega el sustrato y después de un periodo de incubación se lee el color desarrollado a 490 nm.³⁴⁻

6.2.6 Medición de IL-10 humana en suero o plasma

La IL-10 nombrada inicialmente como el factor inhibitorio de la síntesis de citocinas (CSIF) fue identificado como un producto de clonas que suprimen la expresión de citosinas por ratón de TH2. Es una citosina pleiotrópica que puede ejercer efectos inmunosupresivos e inmunomoduladores en una amplia variedad de células. El método de medición es un ELISA tipo sándwich cuantitativo. Las microplacas utilizados están cubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para la IL-10. Tanto las muestras como los estándares se pipetea en los pozos y cualquier cantidad de IL-1 β presente se inmoviliza por el anticuerpo precubierto en la placa. Después de varios lavados se agrega un anticuerpo policlonal específico para IL-10 con la enzima reveladora correspondiente (fosfatasa alcalina). Posteriormente se agrega el sustrato y después de un periodo de incubación se lee el color desarrollado a 490 nm.³⁴⁻³⁶

6.2.7 Mediciones antropométricas

Ver anexo I.

6.3 Frecuencia de las mediciones:

Dentro del periodo perioperatorio se tomarán las muestras de sangre en los días 0, día de inclusión al estudio (muestra basal), al día siguiente del postquirúrgico y al retirar la NPT o en su defecto a más tardar a los 2 meses del postquirúrgico.

6.4 Criterios de éxito y falla

6.4.1 Éxito

Se considerará como éxito cuando la hipótesis nula sea rechazada y el grupo que recibe la emulsión a base de ácido oleico sea el que presente menores niveles de hs-PCR. Secundariamente se considerará éxito la tendencia a presentar menores niveles de cualquiera de las siguientes: MDA, isoprostanos, IL-1, IL-10 y TNF α . Asimismo podrá considerarse como éxito el hecho de que el grupo de tratamiento exhiba menor tendencia a complicaciones postoperatorias, ya sea mayores o menores.

6.4.2 Falla

Se considerará falla cuando la hipótesis de nulidad no pueda ser rechazada en los términos y las variables que se asientan en el enunciado anterior.

6.5 Estrategia de análisis estadístico

Los valores se manejarán como medias y error estándar de la media, y los respectivos intervalos de confianza del 95% para cada una de las variables continuas. El análisis se realizará por T student para variables paramétricas y Man Whitney para las no paramétricas, valores de $P \leq 0.05$ serán considerados como significativos.

7.0 Estudios con riesgo

Esta es una investigación de RIESGO MINIMO según el artículo 17 de la Ley General De salud actualizada al 2010

7.1 Tipo: tomas de sangre.

7.2 Frecuencia: Se harán tres tomas de 10 ml a cada paciente de las cuales estimamos que el 95-97% se obtendrán a través del catéter que solo un 3 a 5% se obtendrán por punción venosa, puesto que la sangre se obtendrá a través de catéter, y se estima que ocasionalmente no exista flujo de retorno en el dispositivo.

7.3 Justificación: las tomas de sangre son indispensable para la medición de las variables (ver variables a medir).

8.1 Beneficios esperados

Se espera que los pacientes que reciban la emulsión a base de ácido oleico disminuyan los niveles de proteína C reactiva, IL-1 β , TNF α , MDA o isoprostanos, así como obtención de efecto protector de IL 10.

8.2 Riesgos potenciales.

No existen reportes sobre reacciones adversas al ácido oleico utilizado en alimentación parenteral, sin embargo, se pueden presentar en algunos casos efectos negativos con la administración de emulsiones lipídicas a base de soya ³⁷, como son: reacciones de hipersensibilidad inmediata con erupción maculo papular, y ocasionalmente disnea y anafilaxia (en nuestra institución se han reportado dos casos en 20 años probablemente secundarios a la infusión de lípidos de soya).

8.3 Ponderación e riesgos contra beneficios.

Se espera que los beneficios superen a los riesgos ya que en caso de que el comportamiento de las variables oriente hacia una tendencia de mejoría (hs-PCR, MDA, Isoprostanos, IL-1, IL-10 y TNF α) en el brazo del ácido oleico, tendríamos por lo menos un beneficio inmediato: Disminuiría la preocupación sobre los efectos inmunosupresores de los AGPI de soya y tendríamos una fuente de energía más segura en ese sentido como los AGMI de oliva, lo cual llevaría a alimentación parenteral más equilibrada y con efectos farmacológicos favorables en el sistema inmune y en el proceso de inflamación. En cuanto a riesgos, no hay evidencia en la actualidad que apoye que los AGMI del oliva son más o menos riesgosos que los AGPI de soya.

8.4 Procedimientos a seguir en caso de que se presente alguno de los riesgos

Se procedería a lo que actualmente hacemos, en caso de sospecha de que los síntomas que presenta el paciente sean atribuibles a la emulsión lipídica, se procede a la suspensión inmediata de la misma, aplicación de antihistamínicos, y, en casos extremos, el tratamiento convencional del choque anafiláctico. Con la observación de que no tenemos hasta el momento ningún caso de anafilaxis por lípidos en nuestra institución en 20 años, como tampoco existen reportes en cientos de miles de casos en los que se utiliza intralipid (que es la misma base

de soya utilizada en este estudio) en el área de sedación para pacientes críticos y en el área de anestesia.

9.1 Métodos de detección de eventos secundarios.

Para efectos de alimentación parenteral la vigilancia de enfermería, la presencia de los investigadores durante los primeros minutos en el inicio de la infusión, y la visita diaria de los mismos, son suficientes para detectar la problemática atribuible a la administración de lípidos parenterales.

9.2 Medidas de seguridad para el diagnóstico oportuno y prevención de dichos eventos.

Se llevará diario una bitácora con el listado de efectos secundarios. La única prevención posible es también un interrogatorio sobre historia de atopias y alergias, aunque en general no correlacionan con la remota posibilidad de una reacción alérgica o anafiláctica.

9.3 Procedimientos a seguir en caso de que se presenten

Ver 8.4

9.4 Especificación de la manera en que serán observados los preceptos éticos para la investigación en humanos

9.4.1 Carta de consentimiento informado:

Se informará al paciente de los riesgos y beneficios que obtendrá de nuestro estudio y se le expondrá el derecho que tiene dentro para abandonarlo por cualquier causa. Esta información será expuesta ampliamente por escrito explicando cada uno de estos puntos. En cuanto a las pruebas sanguíneas se le explicará verbalmente y por escrito que la probabilidad de que requiera una punción para obtener las muestras es muy baja ya que se utilizará el catéter con éste propósito. Se explicará además que todos los datos obtenidos de estas pruebas serán confidenciales. El paciente firmará la carta en presencia de dos testigos después

de que el proceso de información haya sido entendido y aceptado por el paciente.

La información de los participantes será considerada confidencial y transmitida de una manera que no permita la identificación de los individuos.

Dicha carta de consentimiento informado cumple con los reglamentos de los artículos 17, 21 y 22 de la ley general de salud.

El estudio se inició en marzo del 2008, previa autorización por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ, con el número 1667, bajo previa revisión del protocolo y de la carta de consentimiento informado.

9.5 Especificación de los costos que la investigación genere para los sujetos en estudio y los incentivos que se ofrecerán, en caso que corresponda.

Los analitos y el monitoreo realizados con motivo del estudio se efectuarán sin costo, ni compensación económica para los participantes.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Responsable de la tesis: Dr. Omar David Romo Gómez, Pediatra, Residente de la subespecialidad en Nutriología clínica.

Sinodales:

1. **Tutor de tesis:** Dr. José Antonio Fonseca Lazcano, Médico intensivista, jefe del servicio de nutriología clínica, INCMNSZ.
2. **Asesor de tesis:** Dr. Alberto Zúñiga Rivera, Anestesiólogo intensivista adscrito a terapia intensiva, INCMNSZ.
3. Sinodal: Dr. Guillermo Domínguez Cherit, Subdirector de la división de Medicina Crítica, INCMNSZ.
4. Sinodal: Dr. Eduardo Rivero Sigarroat, Jefe del departamento de Terapia Intensiva, INCMNSZ.
5. Sinodal: Dra. Ana Luz del Carmen Reyes Ramírez, Nutrióloga Clínica adscrita al servicio de Nutriología clínica, INCMNSZ.

Colaboradores:

1. QFB. Elia Criollo Mora, Jefa del depto. De farmacia, centro de mezclas parenterales, INCMNSZ.
2. QFB. José Luis Silencio Barrita, INCMNSZ.
3. QFB. Hiram, INCMNSZ.

Patrocinador: Baxter de México.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
Marzo 2008	Elaboración del protocolo de investigación.
Marzo 2008	Adquisición de materiales y Patrocinio.
Julio 2008	Autorización por el comité de investigación biomédica en humanos del INCMNSZ.
Agosto 2008 a agosto 2010	Captación de pacientes.
Agosto 2010	Captura de la información.
Agosto 2010	Análisis y resultados
19 agosto 2010	Inscripción y entrega de tesis a la Unam.
10-19 de Noviembre del 2010	Examen final de tesis.

OPERACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICA
Género	Cualitativa	a) Masculino b) Femenino	Número y porcentaje
Desnutrición	Cualitativa	a) Si b) No	Número y porcentaje
PCR Alta sensibilidad	Cuantitativa	a) $\leq 1\text{mg/L}$ b) $\geq 2\text{mg/L}$	T student, mann whitney
Malondialdehido		a) Normal ≤ 1.17 Umol/L b) ≥ 1.17 Umol/L	T student, mann whitney
8-isoprostano		a) Normal 2-34 pg/ml b) ≥ 35 pg/ml	T student, mann whitney
FNT- α		a) Normal 50 pg/ml b) ≥ 100 pg/ml	T student, mann whitney
IL-1 β		a) Normal ≤ 15.6 pg/mL b) ≥ 15.6 pg/mL	T student, mann whitney
IL-10		a) 7.4- 12 pg/ml b) ≥ 12 pg/ml	T student, mann whitney

RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes de entre 17 a 70 años de edad, 14 masculinos (53.4%) y 12 femeninos (46.1%), todos con desnutrición de acuerdo a la valoración global subjetiva (categoría "C"), quienes fueron candidatos a cirugía gastrointestinal mayor y apoyo nutricional parenteral prequirúrgico (NPT) y bajo previa autorización por escrito se les administró por sorteo aleatorio doble ciego la alimentación parenteral 3 en 1, la cual contenía sol. Dextrosa, aminoácidos estándar y lípidos a requerimiento calórico en base a calorimetría indirecta o formulas predictivas, con una relación 50/20/30, dividiéndolos en dos grupos, al primero se le administró una formula lipídica enriquecida con aceite de olivo y al segundo una a base de lípidos de soya, sin embargo se eliminaron 5 pacientes debido a que no completaron las dos muestras sanguíneas debido a que finalmente no fueron intervenidos quirúrgicamente. Los pacientes que completando las 2 muestras sanguíneas fueron 9 en el grupo de oliva (5 masculinos y 4 femeninos) y 11 pacientes del grupo de soya (5 masculinos y 6 femeninos), a los cuales se les tomaron 2 muestras sanguíneas, la primera al día 0 (día de inicio de NPT) y la segunda al retirar la NPT, la cual se administró de 2 a máximo 15 días postquirúrgicos, realizando la determinación de Malondialdehído por el método del ácido tiobarbitúrico e isoprostanos por ELISA con el objetivo de determinar la peroxidación lipídica, para ver el grado de inmunosupresión se tomaron niveles de IL1- β , IL10 determinados por ELISA y finalmente como marcador inflamatorio asociados a la administración por vía parenteral de AGPI de soya vs. AGMI de oliva se tomó hs-PCR por ELISA y TNF α por ELISA tipo sándwich). El análisis se realizó por medio de la prueba T student para variables paramétricas y mann Whitney para variables no paramétricas mostrando los siguientes resultados.

Grupo 1 Olivo

Variables	Muestra 1	Muestra 2	p	IC (95%)
hs-PCR(mg/L)	21.14 ± 4.96	18.27 ± 7.89	0.372	-3.84 a 9.58
FNT α (Pg/ml)	19.7 ± 11.7	13.39 ± 6.90	0.183	-16.10 a 3.40
MDA (Umol/L)	14.62 ± 8.16	18.82 ± 7.01	0.261	-11.84 a 3.45
8-iso-PGF2 (Pg/ml)	36.17 ± 8.46	41.9 ± 11.3	0.243	-15.82 a 4.35
IL1 B (Pg/ml)	48.2 ± 26.6	49.8 ± 28.3	0.902	-26.0 a 29.2
IL10 (Pg/ml)	56.5 ± 24.7	61.3 ± 23.4	0.679	-19.4 a 29.0

Grupo 2 Soya

Variables	Muestra 1	Muestra 2	p	IC (95%)
hs-PCR(mg/L)	11.40 ± 6.78	15.47 ± 8.81	0.240	-11.1 a 2.97
FNT α (Pg/ml)	17.1 ± 11.1	13.33 ± 9.14	0.401	-12.81 a 5.36
MDA (Umol/L)	16.67 ± 7.80	18.23 ± 7.77	0.644	-5.39 a 8.51
8-iso-PGF2 (Pg/ml)	40.1 ± 18.1	40.9 ± 15.4	0.912	-14.19 a 15.79
IL1 B (Pg/ml)	52.9 ± 28.4	75.8 ± 58.7	0.265	-65.0 a 19.3
IL10 (Pg/ml)	64.6 ± 42.1	56.2 ± 30.5	0.599	-24.5 a 41.3

En cuanto a los marcadores de inflamación observamos en ambos grupos muy elevada la hs-PCR tanto al inicio como al terminar el estudio, logrando disminuir ligeramente en el grupo de oliva sin que esta disminución haya sido significativa, por el contrario en el grupo de soya incluso aumentó el promedio de 11.4 a 15.47. El FNT α se encontró en rango normal tanto al inicio como al término del estudio en ambos grupos.

En cuanto a los marcadores de lipoperoxidación encontramos que tanto MDA y 8-iso-PGF2 se encontraron elevados e incluso no mejoraron con la intervención nutricia en ambos grupos.

En ambos grupos encontramos niveles de IL1b e IL10 elevados tanto al inicio como al final de la intervención nutricia, solo disminuyendo ligeramente la IL 10 en el grupo de soya sin que esto haya sido significativo, lo que refleja el grado de inmunosupresión que presentan los pacientes, posiblemente secundario a la desnutrición. Ningún paciente presentó reacción alérgica a la alimentación parenteral en ambos grupos.

CONCLUSION

Se observa que tanto en los pacientes que recibieron NPT enriquecida con lípidos de olivo, como en los que recibieron lípidos de soya, no hubo mejoría significativa en los marcadores inflamatorios, de peroxidación lipídica ni en la inmunosupresión, aunque habría que investigar la presencia de complicaciones intrahospitalarias pre y post quirúrgicas, sobre todo infecciosas, que hayan podido influir sobre los marcadores estudiados, además sería interesante identificar el tiempo de estancia intrahospitalaria para ver si existe mejoría en la evolución clínica de los pacientes, ambos parámetros se podría investigar de manera retrospectiva en el expediente clínico para tratar de esclarecer el estudio.

Citas bibliográficas

1. Villazón Arenas, Nutrición Enteral y Parenteral (1993) edit. Interamericana McGraw-Hill, lípidos en la nutrición artificial, 71-74.
2. WHO: "Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a WHO study group, WHO Tech Resp Ser. 797, 1990.
3. Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, Tkaczuk J, Ragab J, Dutot G, Ohayon E, Ghisolfi J, Thouvenot JP. In vivo effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. Clin Nutr. 19: 49-54, 2000.
4. Rombeau JL, Nutrición Clínica: Nutrición parenteral. 3ª edición; Ed. Saunders; 2001.
5. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, Pinna G, Finck G, Muller CD, Duclos B, Baumann R. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 445–454.
6. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 24: 113-118, 2000
7. K. Vahedi, P. Atlan, F. Joly, A. Le Brun, D. Evard, V. Perennec, D. Roux-Haguenau, G. Bereziat and B. Messing. A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil- with a soyabean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients study. British Journal of Nutrition (2005), 94, 909–916

8. Daño celular inducido por radicales libres; protección celular. Peroxidación lipídica. www2.uah.es/sancho/quimica/Tema%2016/Tema%2016.pdf
9. Velásquez C, et al. Relación entre la concentración sérica de malondialdehído y el consumo de nutrientes antioxidantes, el estado nutricional y la concentración plasmática de vitamina E, en escolares con valores elevados de LDL. *Cardiopatía isquémica*. Volumen 53, Número 04, Abril 2000
10. Proteína C Reactiva: www.siicsalud.com/dato/dat043/05615004.htm
11. Callagan J. Review criteria for assessment of C reactive protein (CRP), high sensitivity C-Reactive protein (hsCRP) and cardiac C reactive protein cCRP assays. Us Department of Human Services, FDA, Center for Devices and Radiological Health, September 22, 2005. <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1246.pdf>.
12. Garg ML, Wood LG, Singh H, Moughan P. Means of delivering recommended levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in human diets. *Journal of Food and Science* 2006;71; 66-71.
13. Kilic T et al. Relation between pro to-anti-inflammatory cytokine ratios and long term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *BMJ* 2006;10, 1136-1140.
14. Rauchhaus M, Dohener W, Francis DP. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-225.
15. Taniguchi Y. Kinetics of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor in serum and pleural fluid after major lung resection for lung cancer. *Yonago Acta Medica* 2002;45:49-57.

16. Atwell DM et al. Balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1145-1150.
17. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):7 15S-25S.
18. Bermúdez V, et al. Comportamiento del malondialdehído y el oxido nítrico séricos en pacientes con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 502 – 506, 1579 – 2242.
19. Goulet O, De Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, Alcindor LG, Corriol O, Le Brun A, Dutot G, Forget D, Perennec V, Ricour C. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a doubleblind randomized study. *Am J Clin Nutr* 70, 338–345, 1999.
20. Nielsen F et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997;43;1209-1214.
21. Cracowski J, Ormezzano O. Isoprostanes, emerging biomarkers and potential mediators in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2004;25:1675-1678.
22. Jvan den Hoek A, Voshol P, Karnekamp B, Buijs R, Romijn J, Havekes L, Pijl H. Intracerebroventricular Neuropeptide Y Infusion Precludes Inhibition of Glucose and VLDL Production by Insulin. *Diabetes*, Oct 2004; 53: 2529-2534.

23. Stauffer B, Hoetzer G, Smith D, DeSouza C. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *J Appl Physiol*. 2004 Jan;96(1):143-8.
24. Aziz N, Fahey J, Detels R, Butch A. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Jul;10(4):652-7.
25. Fontana L, Meyer T, Klein S, Holloszy J. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Apr 27;101(17):6659-63.
26. Tüközkan N, Erdamar H, Seven I. Measurement of Total Malondialdehyde in Plasma and Tissues by High-Performance Liquid Chromatography and Thiobarbituric Acid Assay. *Firat Tip Dergisi* 2006; 11 (2): 88-92.
27. Kitano S, Hisatomi H, Hibi N, Kawano K, Harada S. Improved method of plasma 8-isoprostane measurement and association analyses with habitual drinking and smoking. *World J Gastroenterol* 2006; 12(36), 5846-5852
28. Banerjee M, Kang K, Morrow J, et al. Effects of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF_{2a}, in a rabbit lung in situ. *Am J Physiol* 263, H660-H663. 1992.
29. Vacchiano C, Tempel G. Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF_{2a}, in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 77, 2912-2917. 1994.
30. Morrow J, Frei B, Longmire A, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 332, 1198-1203. 1995.

31. Morrow J, Hill K, Burk R, et al. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 87, 9283-9387. 1990.
32. Wang Z, Ciabattoni G, Créminon C, et al. Immunological characterization of prostaglandin F_{2a} excretion in man. J Pharmacol Exp Ther 275, 94-100. 1995.
33. Reilly M, Barry P, Lawson J, et al. Urinary 8-epi PGF_{2a}: An index of oxidant stress in vivo. Fibrinolysis & Proteolysis 11, 81-84. 1997.
34. Self C. J Immunol. Methods 76:389. 1985.
35. Stanley C, et al. J Immunol. Methods 82:89. 1985.
36. Johansson A, et al. J Immunol. Methods 87:7. 1986.
37. Singh, K; Nutritional support for the surgical patient; Department of Surgery Sir Ganga Ram Hospital; New Delhi.
38. Chamorro J, Arraiza C. Valoración del estado nutricional. JANO, 1999, vol. 57, número 1324, p.51.
39. Detsky A, McLaughlin J, Baker J, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr 1987; 11: 8-13.
40. Detsky A, Smalley P, Chang J. The rational clinical examination. Is this patient malnourished? JAMA 1994; 271: 54.

41. Durnin, J; Womersley, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974; 32: 77-96.
42. Heymsfield, S; Mc Manus; Smith, J; et al. Anthropometric measurements of muscle mass: revised equations for calculating bone free arm muscle area. Am J Clin Nutr. 1982; 36:689-90.
43. Mataix J. Nutrición y Alimentación Humana, situaciones fisiológicas y patológicas. Ed. Océano. Vol II. Barcelona, España.
44. Aleix S. Olive oil in parenteral nutrition. Lippincott Williams and Wilkins. 2007; 1363-1950.
45. Mataix J. El libro blanco de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Panamericana. Madrid, España. 2004.
46. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud. México.2010.
47. Veterans Affairs Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. New England journal of medicine. August 22, 1991 Vol: 325 № 8 525-32.
48. Paul . Starker del Departamento de cirugía y anestesiología de la Universidad de Columbia, colegio de médicos y cirujanos de New York. Ann Surg. Vol. 198, № 6, december 1983.
49. Shils, Olson, shike, Ross. Nutrición en salud y enfermedad. Valoración clínica y funcional de los adultos. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Ed. Novena, 2002;1029-1030.

50. The A.S.P.E.N. Nutrition support practice manual, ed. 2nd. 2005;3-6.
51. Casanueva E. Nutriología médica Ed. Panamericana, ed. 2nd. 2001;223.
52. F. Ogawa, Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis, *Rheumatology* 2006;45:815–818.
53. Obregon O, Lares M del C, Castro, J *et al.* Potencial de oxidación de las Lipoproteínas de baja densidad en una población normal y en una población con diabetes mellitus tipo 2. *AVFT*, 2004, vol.23, no.1, p.25-29. ISSN 0798-0264.
54. Eva Lieto, Paolo Castellano, Francesca Ferraraccio, **Normal Interleukin-10 Serum Level Opposed to High Serum Levels of Carbohydrate Antigen 19-9 and Cancer Antigens 125 and 50 in a Case of True Splenic Cyst** *Archives of Medical Research, Volume 34, Issue 2, March-April 2003, Pages 145-148.*
55. Ruth Pérez Fernández^a; Juan Carlos Kaski^a, Interleucina-10 y enfermedad coronaria, Coronary Artery Disease Research Unit. Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School. Londres. Reino Unido. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:738-50.

Anexos

11.1 Anexo 1

México, D.F., a de del 200 .

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES

Por medio de la presente hago constar que, yo _____ acepto participar voluntariamente en el estudio "USO DE ACIDO OLEICO EN ALIMENTACIÓN PARENTERAL PERIOPERATORIA". Estoy conforme y acepto que me han explicado e informado de forma completa y clara, los objetivos y procedimientos que se van a llevar acabo en el estudio. Además que me han descrito cuales son los riesgos y beneficios derivados de mi participación en este estudio. También me afirmaron que el estudio no tendrá ningún costo alguno y será absolutamente gratuito, los estudios de sangre serán utilizados solamente para los objetivos explicados y no será utilizada para otros propósitos, en caso de que yo quisiera suspender mi asistencia al estudio estoy en mi derecho de hacerlo por cualquier causa y podré continuar con mi atención medica dentro del Instituto sin ningún problema o complicación.

Se me dio la oportunidad de formular preguntas las cuales fueron contestadas cada una por los encargados del estudio de forma clara y completa, y estas quedaron resueltas a mi satisfacción. Me han entregado una hoja informativa con los datos de los investigadores que colaborarán en este estudio por si posteriormente surgieran nuevas dudas podré dirigirme con el Dr. _____,

Además se me ha informado que todos los datos obtenidos de este estudio serán confidenciales y mi identidad no será revelada. Dichos datos podrán ser de mi conocimiento y revisados por otros individuos involucrados en mi atención u otras autoridades institucionales. Estoy de acuerdo en que no limitaré el uso al cual se destinan los resultados del estudio, así como el fin de las publicaciones científicas.

Firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Nombre y firma del testigo No.1

Nombre y firma del testigo No.2

11.2 ANEXO 2

HOJA DE INFORME AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Estimado paciente:

Estamos iniciando un estudio intitulado “Uso de una mezcla enriquecida en ácido oleico versus lípidos de soya en alimentación parenteral perioperatoria, un estudio doble ciego, aleatorio”.

En términos generales consiste en que tradicionalmente la alimentación parenteral que usted recibe contiene aceites derivados de la soya. Existe sólo la sospecha de que dichos aceites podrían tener efectos no recomendables en su sistema de defensas, para lo cual se ha propuesto que los aceites derivados de la oliva pudieran no tener esos mismo efectos y ser una mejoría para los enfermos que necesitan de este tipo de alimentación, como es su caso.

Para llevar a cabo este estudio necesitamos que usted nos haga el favor de permitir la toma de sangre (10mL) en el momento de iniciar el estudio, a la semana y 15 días después de la cirugía. La toma la haríamos a través del catéter que tiene usted insertado y sólo en caso de que éste falle tendríamos que tomar la sangre por una punción en alguna vena de sus brazos.

Le podemos asegurar que el estudio no implica mayor riesgo para usted, tampoco tendrá que pagar por los aceites que se usen en el estudio, tampoco pagará un centavo por los estudios de laboratorio necesarios para el mismo.

De igual modo, no está usted obligado ni presionado a participar, y si fuera el caso puede retirarse del estudio en el momento que lo desee.

En caso de aceptar recibirá usted uno de estos aceites de forma ciega, es decir, ni usted ni nosotros los investigadores sabremos distinguir cuál de los aceites está en la bolsa de alimentación parenteral.

Cualquier aclaración o duda puede usted consultarla a cualquier hora con el investigador principal y su equipo:

Atentamente:

Dr. Omar David Romo Gómez

Investigador principal

Extensión en el instituto 2234 y 2193

Celular 0445527429013