



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
Epidemiología Clínica

**Efecto de la suplementación alimentaria con una fórmula con EPA y DHA sobre las variables nutricionales e inflamatorias, calidad de vida y toxicidad en pacientes que reciben quimioterapia con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas.**

Candidata: Karla Sánchez Lara

Tutor: Oscar Arrieta Rodríguez

Dr. Alejandro Mohar



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.

<b>Índice:</b>	<b>página</b>
I. Introducción .....	6
II. Antecedentes .....	6
1. Epidemiología del cáncer .....	6
1.1. Cáncer de pulmón .....	8
1.1.1. Estadificación .....	9
1.1.2. Tratamiento en cáncer de pulmón .....	9
1.1.2.1. Toxicidad .....	10
2. Pérdida de peso y desnutrición en cáncer de pulmón .....	11
2.1. Causas de desnutrición en el paciente oncológico .....	12
2.1.1. Incremento en el gasto energético .....	12
2.1.2. Metabolismo intermedio .....	12
2.1.3. Anorexia .....	12
<b>2.1.3.1. Anorexia y respuesta inflamatoria</b> .....	<b>16</b>
3. Valoración de la nutrición .....	16
3.1. Análisis de la composición corporal .....	17
3.1.1. Bioimpedancia eléctrica .....	17
3.1.1.1. BIA en pacientes oncológicos .....	17
3.1.1.2. Ángulo de fase .....	18
3.2. Evaluación del consumo energético y nutrimental .....	18
4. Evaluación de la calidad de vida en el paciente oncológico .....	18
5. Tratamiento dietético en pacientes oncológicos .....	19
5.1. Ácidos grasos n-3 .....	20
5.1.1. Metabolismo de AG n-3 .....	20
5.1.2. Diferencia entre AG n-3 y n-6 en cáncer .....	21
5.1.3. Ingestión recomendada de AG n-3 .....	22
5.1.4. Dosis terapéutica de EPA .....	23
5.1.4.1. Tolerancia y tiempo de suplementación .....	24
5.1.5. Mecanismos y efectos antineoplásicos de AG n-3 .....	24
5.1.5.1. Acción antiinflamatoria del EPA .....	24
5.1.5.2. Acción en apoptosis .....	25
5.1.5.3. Acción en angiogénesis y metástasis .....	26
5.1.5.4. Acción en anorexia y pérdida de peso en el paciente oncológico .....	29
5.2. Estudios con suplementación de AG n-3 en pacientes oncológicos .....	29
5.2.1. En anorexia y pérdida de peso en el paciente Oncológico .....	29
5.2.2. Estudios de suplementación con AG n-3 en consumo energético .....	30

	<b>página</b>
5.2.3. Estudios de suplementación con EPA y Calidad de vida .....	30
5.2.4. Estudios de suplementación con EPA y supervivencia en pacientes oncológicos .....	31
5.2.5. 4.2.4. Estudios con suplementación con EPA en pacientes con cáncer de pulmón .....	31
III. Justificación del estudio .....	32
IV. Objetivos .....	33
V. Hipótesis .....	34
VI. Metodología .....	34
6.1 Población y muestra.....	34
6.1.1. Criterios de inclusión .....	34
6.1.2. Criterios de exclusión .....	34
6.2. Proceso de obtención del consentimiento informado .....	35
6.3. Aleatorización .....	35
6.4. Procedimientos posteriores a la aleatorización .....	36
6.4.1. Visita Tiempo 0 .....	36
6.4.1.1. Grupo control .....	37
6.4.1.1.1. Intervención grupo control .....	37
6.4.1.2. Grupo experimental .....	37
6.4.1.2.1. Intervención grupo experimental .....	38
6.5. Descripción de evaluaciones .....	40
6.5.1. Evaluación clínica .....	40
6.5.2. Evaluación de nutrición .....	40
6.5.3. Evaluación de calidad de vida .....	40
6.5.4. Evaluación bioquímica .....	41
6.5.5. Evaluación de respuesta .....	41
7. Análisis estadístico .....	43
7.1. Cálculo de tamaño de muestra .....	43
7.2. Análisis de datos .....	43
8. Variables .....	44
8.1. Variables clínicas .....	44
8.2. Variables bioquímicas .....	44
8.2.1. Variables inflamatorias .....	44
8.3. Variables antropométricas .....	44
8.4. Variables dietéticas .....	45

	<b>página</b>
VII. Consideraciones éticas .....	45
VIII. Resultados .....	46
IX. Discusión .....	72
X. Conclusiones .....	78
XI. Referencias bibliográficas .....	79

**Abreviaturas**

ACT	Agua corporal total
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Ángulo de fase
AG	Ácidos grasos
AGMI	Ácido graso monoinsaturado
AGPI	Ácido graso poliinsaturado
AgRP	Proteína relacionada con el Agouti
AL	Ácido linoléico
ALN	Alfa linolénico
BIA	Bioimpedancia eléctrica
CV	Calidad de vida
COX	Ciclooxigenasa
CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CV	Calidad de vida
DEXA	Absorciometría dual de rayos X
DHA	Ácido docosahexanoico
EGS	Evaluación Global Subjetiva
EORT	European Organisation for Research and Treatment of cancer
ECOG	Escala de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group
EPA	Ácido eicosapentanoico
g	Gramos
GER	Gasto energético en reposo
IC	Intervalo de Confianza
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
kg	Kilogramos
Lipoxigenasa	LOX
MG	Masa grasa
MLG	Masa libre de grasa
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
n-3/ $\omega$ -3	Omega 3

n-6/ $\omega$ -6	Omega 6
NFKB	Factor de Transcripción Kappa B
NL	Índice neutrófilos linfocitos
NY	Neuropéptido Y
PCR	Proteína C reactiva
PDECGF	Factor de Crecimiento de Células Endoteliales, Derivado de Plaquetas
PH	Peso habitual
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PG	Prostaglandina
PIF	Factor inductor de proteólisis
PL	Índice plaquetas linfocitos
POMC	Proopiomelanocortina
R	Resistencia
RIS	Respuesta inflamatoria sistémica
RR	Riesgo relativo
TAC	Tomografía computarizada
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
Xc	Reactancia

## I. Introducción:

El cáncer de pulmón es una de las primeras causas de mortalidad entre las neoplasias malignas en México<sup>2</sup>. Un elevado porcentaje de pacientes con CP presentan en el momento del diagnóstico anorexia y desnutrición, asociadas con un alto riesgo de toxicidad y complicaciones, con la consecuente disminución de la respuesta a la quimioterapia, repercutiendo significativamente en la calidad de vida y supervivencia del paciente con CP; aumentando los días de estancia hospitalaria y por lo tanto los costos. El uso de suplementos con ácido eicosapentanoico<sup>3</sup> y ácido docosahexanoico (DHA) ha mostrado efectos protectores en cáncer, disminuyendo la proliferación celular, incrementando la apoptosis celular y limitando la angiogénesis. Además, el EPA se ha asociado con la disminución de la producción de citocinas, con la consecuente disminución en la activación de cascadas anorexigénicas que impacta en la disminución de la pérdida de apetito, y en la inhibición de factores promotores de lipólisis y proteólisis, lo que ha demostrado mantener el peso e incluso la promoción de la ganancia de peso y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

El presente ensayo clínico evaluó por primera vez en población mexicana el efecto de la suplementación alimentaria con una fórmula con EPA y DHA en la composición corporal y variables nutricias e inflamatorias, toxicidad, respuesta al tratamiento, supervivencia y calidad de vida en una población homogénea, pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) durante el primer y segundo ciclo de la misma quimioterapia a base de Paclitaxel y Cisplatino.

## II. Antecedentes

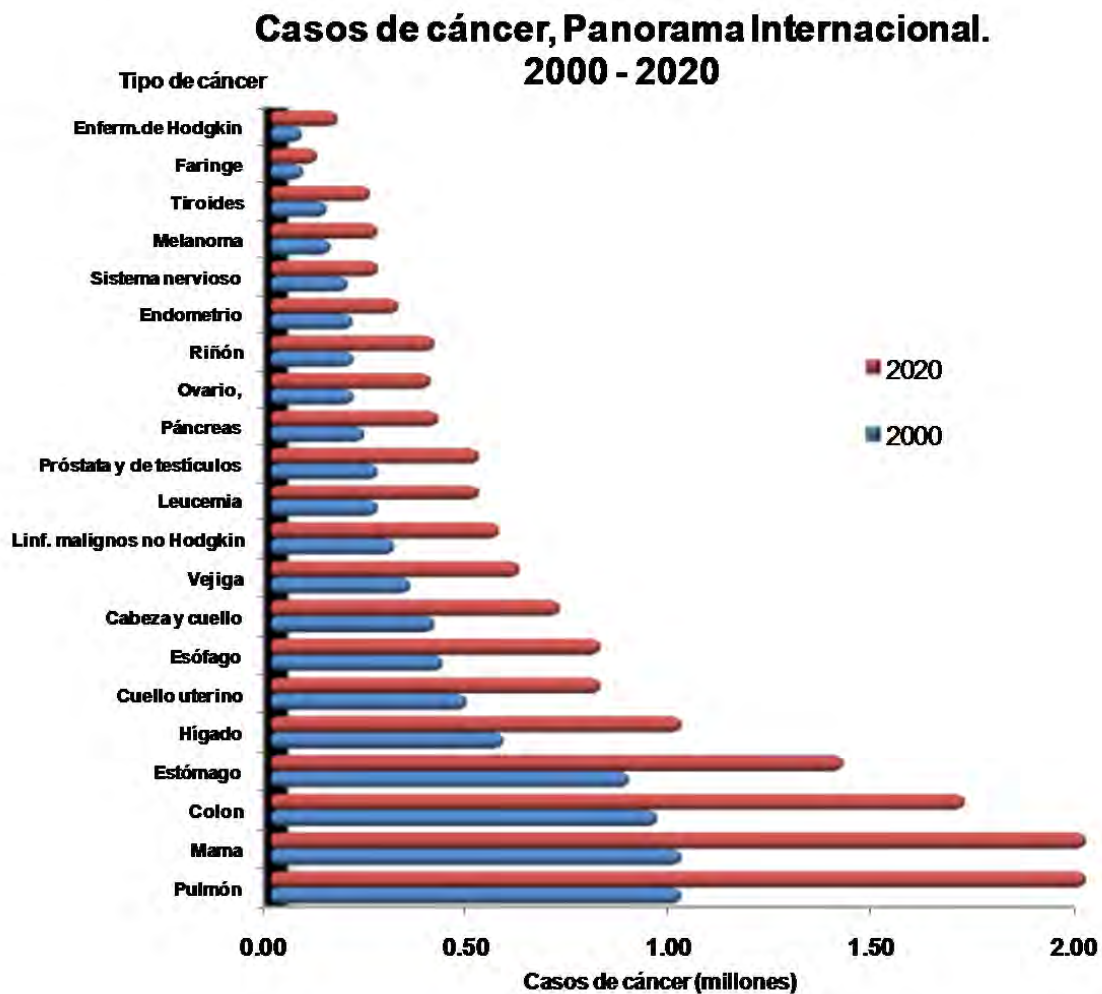
### 1. Epidemiología del cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por una alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular, lo que conduce a la expansión de una clona capaz de invadir los tejidos adyacentes y diseminarse hacia sitios distantes. Es una enfermedad hipermetabólica, ya que causa alteraciones en los mecanismos reguladores del gasto y la ingestión energéticos, además interfiere con la homeostasis produciendo un desequilibrio energético. Por lo regular, este trastorno conduce a la muerte debido al deterioro de órganos vitales<sup>4</sup>.



En nuestro país se reporta una incidencia de neoplasias malignas (2006) de 106,238 casos/año <sup>5</sup>. El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo (Figura I). En México, entre el año 1922 y el año 2001, la proporción de muertes por cáncer pasó de 0.60% a 13.1% de la población. En el 2002 existieron 110,094 casos de cáncer, de los cuales el 34.9% se presentaron en hombres y el 65.1% en mujeres, reflejando también que a mayor edad es mayor incidencia de casos <sup>6</sup>.

Figura I. Informe Mundial sobre el Cáncer <sup>5</sup>.

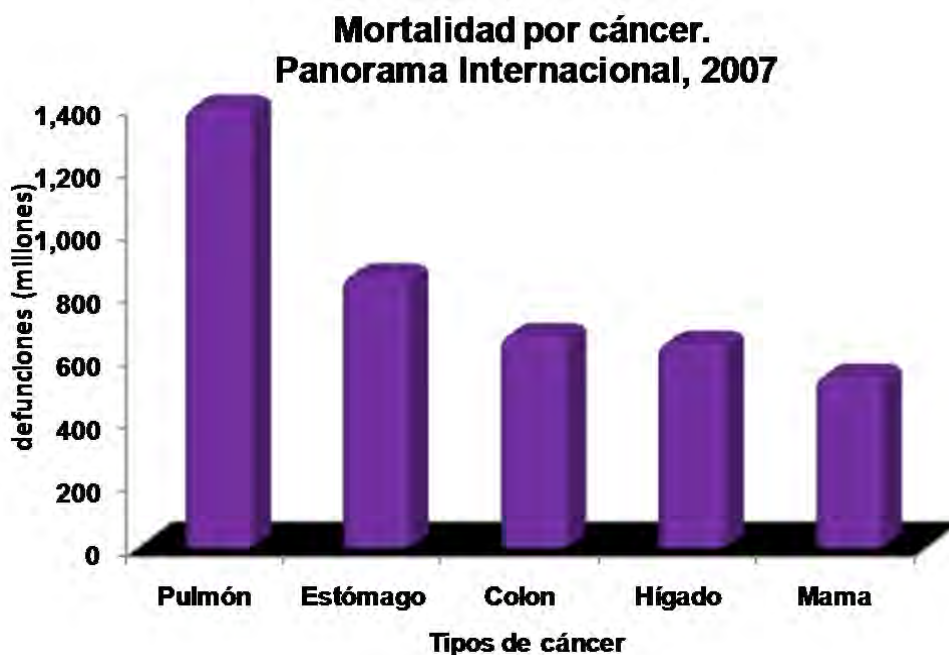


### 1.1. Cáncer de pulmón

El carcinoma pulmonar afecta cada año a un número importante tanto de varones como de mujeres debido a los cambios en los hábitos de salud, en concreto del hábito tabáquico. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente, un 80% de todos los casos de cáncer de pulmón <sup>7</sup>. La incidencia de cáncer de pulmón en EUA (2004) fue de 173,770 casos nuevos/año <sup>8</sup>. En México se ha reportado una prevalencia de 1.67 en el 2006 <sup>9</sup>. La prevalencia encontrada entre 2002 y 2006 en el Centro Médico Nacional fue de 240 pacientes por 100,000. Los resultados en cuanto a distribución por sexos fue con predominio en hombres con 59.4% vs. 40.6% en mujeres. Prevalció el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) con respecto al cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) 92.7 y 7.3%; y dentro de los tipos histológicos del CPCNP el principal fue adenocarcinoma con 57% y en segundo lugar carcinoma epidermoide en 34.1% <sup>10</sup>.

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de mortalidad por neoplasias malignas en el mundo <sup>8</sup> (Figura II); en México, es la cuarta causa (después de el cáncer de próstata, mama y cervicouterino) <sup>11</sup>, con una tasa de mortalidad de 6.3 reportada en el 2008 <sup>12</sup>.

Figura II. Mortalidad por cáncer, panorama internacional <sup>5</sup>.



### 1.1.1. Estadificación

Una vez que el cáncer ha sido diagnosticado, la estadificación puede realizarse, a través de evaluaciones clínicas y de gabinete que incluye tomografía computarizada <sup>13</sup> de tórax, PET/CT scan y resonancia magnética de cerebro; cuando se estadifica por los criterios de estaficación llamados TNM <sup>14</sup> (Ver anexo 1. Estadificación de cáncer de pulmón), se pueden valorar las opciones de tratamiento, que incluyen cirugía, quimioterapia, radiación o la combinación de dichas modalidades. En México, como ocurre en la mayoría de los países, los pacientes con CP generalmente son diagnosticados en estadios avanzados o con enfermedad metastásica <sup>15</sup>. Es por ello que los tratamientos deben enfocarse en mejorar la calidad de vida y la supervivencia <sup>16</sup>.

### 1.1.2. Tratamiento. Quimioterapia en cáncer de pulmón

En el cáncer de pulmón, la cirugía es la principal opción curativa; sin embargo, menos del 20% de pacientes tienen enfermedad resecable y son operables al tiempo de diagnóstico <sup>17</sup>. En estudios recientes se ha demostrado claramente que la quimioterapia tiene un papel muy importante en el tratamiento paliativo del CPCNP avanzado, con porcentajes de respuesta objetiva del tumor del orden del 30 a 40%, y mejorías en la supervivencia global significativas en comparación con el mejor cuidado de soporte <sup>18</sup>.

La quimioterapia es un tratamiento sistémico cuyo objetivo es detener el crecimiento de las células cancerígenas, promover la apoptosis y prevenir la replicación celular; los medicamentos por tanto actúan sobre las células con mayores tasas de replicación, incluyendo las de la médula ósea (hemoglobina, leucocitos, linfocitos y plaquetas) y las células epiteliales que se encuentran a lo largo del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, los agentes citotóxicos generalmente producen toxicidad y efectos colaterales que afectan la alimentación del paciente como anorexia, náusea, saciedad temprana, disgeusia, diarrea, etc <sup>18</sup>, incrementando así la morbi mortalidad y disminuyendo la calidad de vida del paciente con cáncer de pulmón<sup>19</sup>. Uno de los tratamientos más utilizados en CPCNP es la combinación Paclitaxel-Cisplatino<sup>20</sup>. El paclitaxel tiene la capacidad de bloquear las células en fase tardía del ciclo celular G2 (Growth 2, por sus siglas en inglés, es la segunda fase de crecimiento celular) de la mitosis del ciclo celular por polimerización y estabilización de microtúbulos<sup>21</sup>. Las combinaciones de dos fármacos como cisplatino/gemcitabina, cisplatino/vinorelbina, cisplatino/docetaxel, cisplatino/paclitaxel o carboplatino/paclitaxel se han convertido en una opción para el tratamiento adecuado, ya que todas son capaces de inducir 30 a 40% de respuestas objetivas, alcanzar una mediana de tiempo a la progresión de entre cuatro a cinco meses y supervivencia de ocho a once meses, así como un porcentaje de supervivencia al año del 30 al 40%, sin

diferencias significativas, a excepción de las que se atribuyen a las características distintas de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios, tales como el estado general o estadio de la enfermedad <sup>22</sup>.

### 1.1.2.1. Toxicidad

A pesar de los esfuerzos por disminuir la toxicidad y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes, todas las combinaciones de tercera generación con platino, tienen un porcentaje de reacciones tóxicas o adversas; dentro de las más frecuentes están: leucopenia, anemia, neutropenia temprana que aumenta con la dosis y con el uso conjunto de otros fármacos. Los criterios se clasifican por los criterios del National Cancer Institute, CTCAE v.o3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events); generalmente se clasifican en una escala ordinal del 1 al 4, considerándose las 3 y 4 como toxicidades graves<sup>23</sup>. En cuanto a las toxicidades no hematológicas más frecuentes con los medicamentos a base de taxanos y platinos son: náusea y vómito, siendo muy frecuentes las reacciones de hipersensibilidad. Otras toxicidades frecuentes son: neutropenia periférica, artralgias, mialgias, toxicidad dermatológica y bradicardia <sup>24</sup>. Los síntomas sensoriales son los efectos adversos predominantes asociados con Paclitaxel; se pueden desarrollar a corto plazo después del tratamiento (48 hrs), usualmente después de una dosis acumulativa de 100-200 mg/m<sup>2</sup> <sup>25</sup>. El estudio International Adjuvant Lung Cancer Trial <sup>26</sup>, que incluyó 1,867 pacientes con CPCNP en estadio I,II o III, asignados de forma aleatoria para recibir quimioterapia de combinación con cisplatino o seguimiento. Los pacientes asignados a quimioterapia tuvieron una supervivencia significativamente más alta que los asignados a observación (supervivencia a 5 años, 44,5% vs. 40,4%; RR=0.86; IC 95%= 0.76–0.98;  $p < 0.03$ ). Siete pacientes (0.8%) murieron a consecuencia de los efectos tóxicos de la quimioterapia. En una submuestra, 344 pacientes con CPCNP en estadio IB (T2N0M0) fueron aleatorizados para recibir cuatro ciclos de paclitaxel y carboplatino u observación. No se informó de muertes relacionadas con la toxicidad de la quimioterapia. La tasa de riesgo de muerte fue significativamente más baja entre los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (RR=0.62; IC 95%=0.41–0.95;  $p=0.028$ ). La supervivencia global a 4 años fue de 71% (IC 95% 62–81) en el grupo de quimioterapia y 59% (IC 95% 50–69) en el grupo de observación.

En un estudio previo, realizado por nuestro grupo de investigación se demostró que los pacientes desnutridos, con valores en suero bajos de albúmina (<3.5 mg/dl) desarrollaron mayor toxicidad global inducida por quimioterapia comparados con aquellos que no

presentaban desnutrición (31 vs 22,  $p=0.002$ ) y aquellos pacientes que tenían bajos de albúmina en el suero vs valores normales de albúmina (62 vs 43;  $p=0.002$ ) respectivamente <sup>27</sup>. Por esta razón es importante considerar el estado nutricional del paciente con CP, así como las causas y las consecuencias de la desnutrición en dichos pacientes.

## **2. Pérdida de peso y desnutrición en cáncer de pulmón**

Al tiempo del diagnóstico, los pacientes con CP presentan una prevalencia de desnutrición de 60% hasta 79% <sup>7, 28</sup>, progresando hasta caquexia, que se define como la pérdida de peso y el desgaste progresivo del músculo esquelético y de la masa grasa, incluso antes que la pérdida de peso sea evidente <sup>29</sup>. Se ha estimado que la mitad de la población con cáncer sufre caquexia, la prevalencia incrementa de 50% a más de 80% en etapas avanzadas o terminales, siendo en más de 20% de los pacientes la principal causa de muerte <sup>29</sup>. La prevalencia en el paciente con CPCNP es de 61% <sup>30</sup>. Se ha descrito que la pérdida de masa muscular se asocia más con la morbilidad y mortalidad de estos pacientes <sup>31</sup> y es una de las mayores causas de complicaciones respiratorias y fatiga <sup>32</sup>.

La desnutrición en los pacientes oncológicos tiene un complejo origen multicausal, resumiéndose a que por un lado el gasto energético está incrementado y por otro lado, los requerimientos nutrimentales no se cubren, debido a causas que describiremos a continuación.

### **2.1. Causas de desnutrición en el paciente oncológico**

#### **2.1.1. Incremento en el gasto energético**

Los pacientes con CP tienen el gasto energético incrementado. Gibney et al <sup>33</sup> reportaron un incremento del 6% en el gasto energético en reposo (GER); los autores proponen que dicho incremento se debe a la producción de calor del tumor y como respuesta a las citocinas. Los pacientes reducen significativamente la actividad física, lo que disminuye el gasto energético total. En otro estudio realizado en pacientes con CPCNP en el que midieron el GER antes y después de su tratamiento oncológico, los autores describen que en los pacientes que respondieron no presentaron cambios en el peso corporal, pero si una disminución de 15.7 +/- 11.7 kJ/kg de masa libre de grasa/día y los pacientes que no respondieron tuvieron una disminución de 4.33 +/- 5.4 kg, pero ningún cambio en el GER, lo que demuestra que el tumor induce hipermetabolismo independientemente de los cambios en la composición corporal <sup>34</sup>.

Aún no se comprenden todos los diversos mecanismos que intervienen en el aumento del GER en pacientes oncológicos; sin embargo se sabe que las células neoplásicas inducen cambios sustanciales del metabolismo, secretando mediadores solubles a la circulación sistémica, que incrementan la actividad de vías antianabólicas incluyendo la proteólisis<sup>35</sup>, lipólisis<sup>36</sup> y excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado<sup>37</sup>. En este marco, la síntesis de proteínas es ineficaz y el manejo de los depósitos de energía metabólica está profundamente alterado; como resultado, el aporte de energía y nutrimentos elementales no es capaz de estimular eficazmente la síntesis de proteínas. Por otra parte, los cambios metabólicos que ocurren durante el crecimiento tumoral son mediados por numerosos factores, entre ellos el factor de inducción de proteólisis, que induce la degradación de proteínas a aminoácidos en el músculo esquelético y el factor movilizador de lípidos, que promueve la degradación del tejido adiposo en ácidos grasos libres. Mientras que ambos son secretados por el tumor, también se liberan citocinas proinflamatorias por la interacción entre células huésped y células tumorales <sup>38</sup>.

### **2.1.2. Metabolismo intermedio**

Las alteraciones en el metabolismo intermedio no se comprenden hasta el momento; las células malignas consumen nutrimentos con mayor afinidad que la de muchos tejidos normales, además, inducen cambios sustanciales en el metabolismo a través de la secreción de mediadores solubles hacia la circulación sistémica, incrementando la actividad de las vías antianabólicas incluyendo la proteólisis, lipólisis y un excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado <sup>36-38</sup>.

### **2.1.3. Anorexia**

En cuanto a las causas que contribuyen a que el paciente no cubra los requerimientos energéticos, los síntomas gastrointestinales interfieren directamente con la alimentación, como se muestra en la Tabla I. Se puede observar la alta prevalencia de dichos síntomas y encabezan la lista, está la anorexia, pérdida del apetito o del deseo de comer. Se estima que el 15 a 25% de los individuos al tiempo del diagnóstico tienen anorexia y es casi universal en pacientes con enfermedad metastásica <sup>39-40</sup>; en pacientes con CPCNP se ha reportado una prevalencia de anorexia de 57%<sup>41</sup>.

Tabla I. Síntomas más frecuentes en el paciente oncológico <sup>42</sup>.

Síntoma	Frecuencia
Anorexia	64%
Disminución de peso >10%	60%
Sequedad de boca	55%
Estreñimiento	51%
Saciedad precoz	50%
Náusea	36%
Cambios de sabor	28%
Vómito	23%
Disfagia	18%

La anorexia en cáncer es de origen multifactorial y está asociada con trastornos de los mecanismos fisiológicos en el sistema nervioso central que regulan la ingestión de alimentos. La anorexia puede considerarse secundaria a señales periféricas defectuosas, errores en la transducción o en la señalización por segundos mensajeros neuronales. Diversas investigaciones sugieren que la anorexia en cáncer ocurre por incapacidad del hipotálamo para responder apropiadamente a señales periféricas indicadoras de un déficit de energía <sup>43-44</sup>.

### 2.1.3.1. Anorexia y respuesta inflamatoria

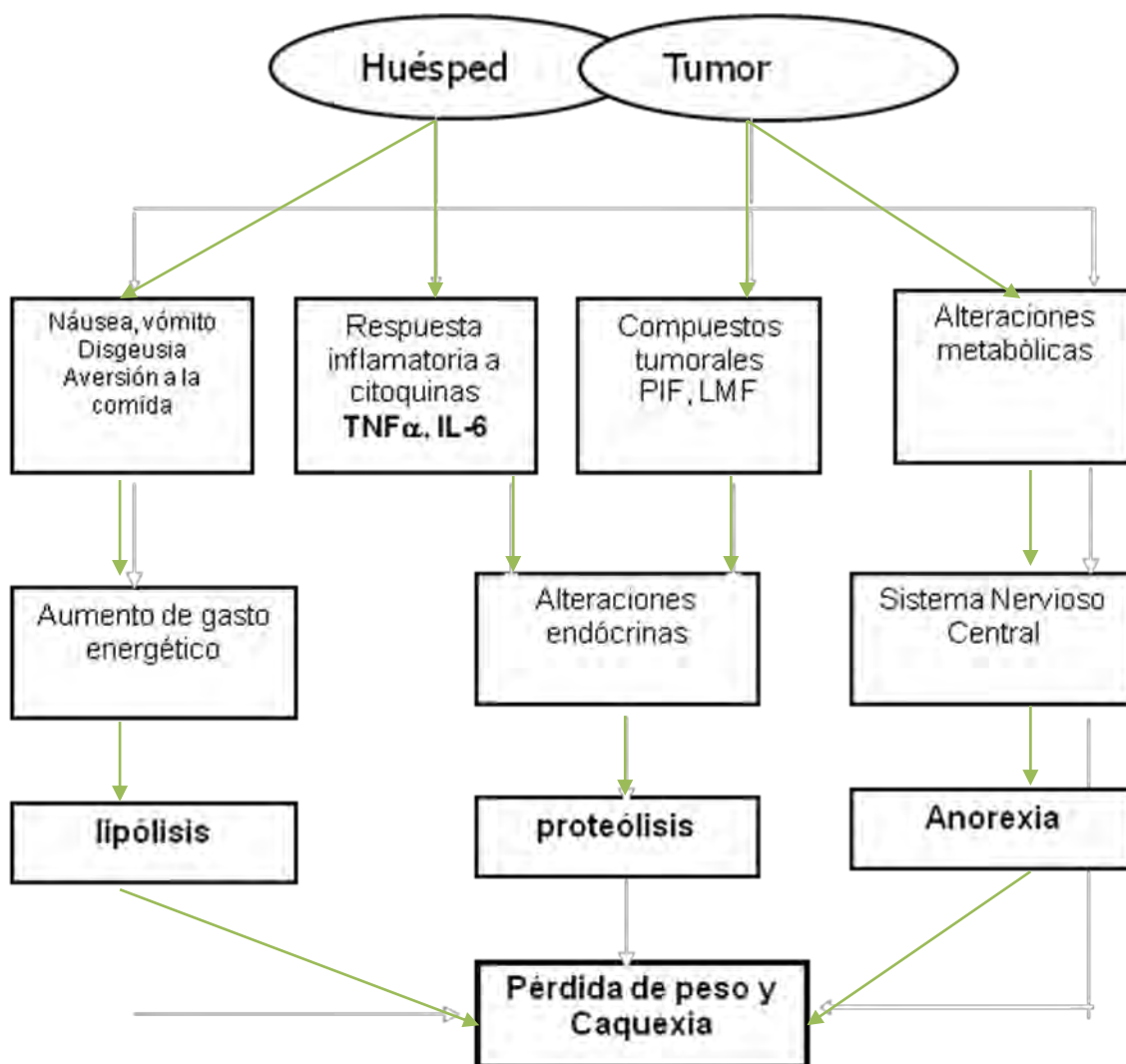
Los procesos inflamatorios son mediadores moleculares críticos en el desarrollo de la anorexia y caquexia secundaria al cáncer <sup>45</sup>. Las citocinas proinflamatorias se han asociado ampliamente a la respuesta protéica de fase aguda, catabolismo muscular, anorexia y caquexia en pacientes oncológicos <sup>46-47</sup>. Las citocinas se asocian con la resistencia hipotalámica a señales periféricas que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y la supresión de las orexigénicas (NPY/AgRP)<sup>48</sup>. Tienen así la capacidad de señalizar al SNC por medio de diversos mecanismos; en el caso del TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, son transportadas a través de la barrera hematoencefálica por sistemas de transporte saturable. También se ha descrito que pueden llegar al cerebro a través de regiones ventriculares como el área postrema, donde la barrera hematoencefálica está ausente <sup>49</sup>. En modelos murinos con anorexia, se ha observado incrementada la expresión del mRNA de IL-1 hipotalámico que correlaciona inversamente con el consumo energético. La



inyección intraperitoneal de receptores recombinantes de TNF- $\alpha$  incrementa la anorexia, En estudios in vitro se ha mostrado que el TNF- $\alpha$  y la IL-1 inhiben la oxidación de ácidos grasos; si estos efectos son similares in vivo, dichas citocinas podrían actuar en las neuronas hipotalámicas, incrementando las concentraciones hipotalámicas de malonyl-CoA y suprimiendo el consumo energético <sup>48</sup>.

En la figura III, se puede observar una integración de los factores que promueven la pérdida de peso y caquexia en el paciente oncológico.

Figura III. Las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como el factor de inducción de proteólisis (PIF) y el factor movilizador de lípidos (LMF), así como la respuesta inflamatoria mediadas por citocinas como TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), IL1, IL6 (interleucinas 1 y 6) influyen sobre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, produciendo alteraciones metabólicas que se relacionan con la respuesta anoréctica asociada con el cáncer <sup>50</sup>.





## 2.2. Efectos clínicos de la pérdida de peso en el paciente oncológico

La pérdida de peso aguda afecta la calidad de vida del paciente; la debilidad muscular característica en estos pacientes conlleva una disminución en la actividad física y a un deterioro de su estado funcional, afectando determinadas actividades rutinarias tan sencillas como vestirse, hacerse la comida o comer por sí solo<sup>51-52</sup>. La desnutrición y la caquexia originan una menor respuesta al tratamiento, con mayores efectos tóxicos<sup>53</sup> e impacto en la suspensión de los mismos; todo esto afecta la calidad de vida (bienestar físico, funcional, psicológico y social), además de generar un incremento en los costos de salud entre 35 y 75%<sup>54</sup>. Los pacientes sin desnutrición tienen una mayor capacidad para solventar o atenuar las complicaciones por el tratamiento antineoplásico<sup>55</sup>.

Desde 1930, se ha documentado el impacto pronóstico de la pérdida de peso en el paciente, ya que se presentan mayores efectos tóxicos y disminuye la respuesta a el tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia)<sup>53,56</sup>, y en muchas ocasiones resulta en la suspensión del tratamiento y por consiguiente, en la morbilidad y supervivencia de los pacientes<sup>57</sup>. Se estima que en más del 20% de los pacientes oncológicos la causa de muerte son los efectos de la inanición<sup>58</sup>. Así mismo, es importante considerar el impacto de la desnutrición en los costos de salud entre 35-75% debido a estancia intrahospitalaria prolongada hasta en un 90%<sup>54</sup>.

Específicamente en pacientes con CP, se ha observado que mayor respuesta inflamatoria y pérdida de peso >5% del peso habitual se asocia significativamente con menor estado funcional y disminución en la calidad de vida ( $p=0.05$ ), con mayor fatiga ( $p=0.05$ ) y dolor ( $p=0.01$ )<sup>59</sup>.

## 3. Valoración de la nutrición

La valoración nutricia incluye: historial de peso (actual, habitual, teórico); cambios en la alimentación del paciente (en tiempo, cantidades, modificaciones y duración) y síntomas que interfieran en la alimentación (anorexia, náusea, vómitos, diarrea, constipación, mucositis, boca seca, disgeusia, dolor). El principal instrumento de la valoración son las medidas antropométricas, los más utilizados continúan siendo el peso y la estatura, por ser medidas precisas, rápidas y reproducibles, siempre y cuando se realicen por personal capacitado. Se utilizan diferentes indicadores como lo es el índice de masa corporal (IMC), el historial de peso; la pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria en un período de tiempo inferior a 6 meses es un criterio de desnutrición. Se ha definido la desnutrición severa en la literatura por la pérdida de peso >2% por semana, del 5% al

mes, 7.5% por tres meses y 10% en seis <sup>60</sup>. Además se utiliza el método validado en pacientes oncológicos, la evaluación global subjetiva (EGS)<sup>61-62 63, 64-65</sup>.

## **2.1. Análisis de la composición corporal**

El estudio de la composición corporal tiene como aplicaciones identificar sujetos con riesgos a la salud asociados a proporciones altas o bajas de grasa corporal y monitorizar los cambios en la composición corporal asociados con cambios de peso <sup>66</sup>. Muchos métodos de composición corporal están basados en un modelo en el cual el cuerpo está conformado por dos compartimientos químicos diferentes: masa grasa y masa libre de grasa (masa celular corporal, agua intracelular y extracelular y contenido mineral óseo) <sup>67</sup>.

### **2.1.1. Bioimpedancia Eléctrica**

La técnica se basa en la medición de la impedancia, la cual está compuesta de dos elementos: la resistencia y la reactancia a través de una o más frecuencias eléctricas. La resistencia (R) es la oposición de un fluido a una corriente alterna, en este caso a través de las soluciones intra y extracelulares y la reactancia (Xc) es la fuerza que se opone al paso de una corriente a causa de un conductor, dado también en este caso por la polaridad de las membranas celulares. El arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo se llama ángulo de fase (AF). El método BIA ha sido comparado con varias técnicas como: marcadores específicos de dilución, peso hidrostático, conductividad eléctrica corporal, análisis de activación de neutrones, escáner de TAC, DEXA y antropometría, encontrando que existe una relación cercana entre las mediciones de la BIA y las técnicas de referencia mencionadas para la composición corporal, con coeficientes de correlación que varían de 0.74 a 0.98 <sup>68 69</sup>.

#### **2.1.1.1. BIA en pacientes oncológicos**

Existe un incremento en el uso del método de BIA en pacientes oncológicos. Se ha descrito que la BIA sobreestima sistemáticamente el agua corporal total en pacientes con bajo peso, cuando se utilizan fórmulas de predicción, como los pacientes con cáncer presentan con frecuencia pérdida de peso, se han realizado estudios con el índice  $\text{estatura}^2/\text{resistencia}$ , con una buena correlación ( $r = 0.89$ ,  $p < 0.001$ ) <sup>70</sup> con el agua corporal medida con la técnica de dilución de deuterio en pacientes oncológicos con peso normal y en pacientes con caquexia <sup>71-73</sup>. Se concluyó que el uso del método de BIA es adecuado en pacientes con cáncer. En otro estudio en el que se evaluó pacientes oncológicos prequirúrgicos, se describe que las alteraciones en la corriente eléctrica tisular debidas a la desnutrición de los pacientes, pueden ser detectadas por BIA <sup>74</sup>, más adelante Sarhill y cols. realizaron una revisión en pacientes oncológicos deshidratados,

concluyendo que el método de BIA es un método confiable para evaluar el estado de nutrición y las deficiencias hídricas en estos pacientes <sup>75</sup>.

#### **2.1.1.2. Ángulo de fase**

El ángulo de fase de la relación de la reactancia/resistencia, <sup>76</sup> se ha sugerido como un indicador de la masa celular corporal y el estado nutricional <sup>74</sup>. Un ángulo de fase menor sugiere una disminución de la integridad celular o muerte celular, mientras que un ángulo de fase mayor sugiere cantidades mayores de membranas celulares intactas <sup>77</sup>. El ángulo de fase se ha identificado como un indicador pronóstico en condiciones clínicas severas como VIH, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemodiálisis, sepsis, cáncer de colon, pancreático, y de pulmón <sup>78-84</sup>.

### **2.2. Evaluación del consumo energético y nutrimental**

Existen varios métodos de evaluación dietética; se espera que la encuesta dietética sea representativa de la dieta típica de un individuo y que los datos recolectados sean confiables. Los métodos más frecuentes son recordatorio de 24 hrs, dieta habitual y frecuencia de consumo; en nuestro país existe un método de frecuencia de consumo SNUT, validado para población mexicana, consiste en una lista de 116 alimentos y 10 frecuencias con tamaños de porciones estandarizadas <sup>85</sup>. El programa del SNUT calcula el promedio de consumo de nutrimentos y ha sido previamente utilizado en estudios en el Instituto Nacional de Cancerología, en pacientes con CP<sup>86</sup>.

### **4. Evaluación de la calidad de vida en el paciente oncológico**

El concepto de calidad de vida (CV) relacionada con la salud es relativamente reciente y se ha desarrollado a partir de la idea de que las consecuencias que se derivan de una determinada enfermedad no sólo incluyen el deterioro funcional, sino que abarcan las repercusiones sobre el estilo de vida del paciente, incluyendo su propia percepción de la CV. Los instrumentos que se utilizan para evaluar la calidad de vida pueden ser genéricos, que incluyen la totalidad de dimensiones que componen la calidad de vida, o específicos, que se concentran en un aspecto particular de la calidad de vida o se dirigen a un grupo de población concreta. El EORTC QLQ-C30 es un cuestionario específico de calidad de vida para pacientes con cáncer, que fue creado por el Grupo de Calidad de Vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <sup>87</sup>. Consta de 30 ítems que se agrupan en 5 escalas funcionales (funcionamiento físico, social, emocional, cognitivo y rol –15 ítems en total–), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor, náuseas y vómitos –7 ítems–), una escala global de calidad de vida (2 ítems),

ítems individuales relacionados con los síntomas de la enfermedad y su tratamiento (5 ítems) y un ítem de impacto financiero. Las puntuaciones de cada una de las escalas se transforman en un intervalo de 0-100. Una mayor puntuación en las escalas funcionales indica un mayor funcionalismo y una superior puntuación en las escalas de síntomas, mayor grado de sintomatología. Existe una versión traducida al español<sup>88</sup> y recientemente fue validada la versión mexicana en el Instituto Nacional de Cancerología<sup>89</sup>.

## **5. Tratamiento dietético en pacientes oncológicos**

Como ya se ha mencionado, el paciente oncológico puede presentar cambios en su alimentación, promovidos por la propia enfermedad y muchas veces la toxicidad del tratamiento, disminuyendo significativamente la cantidad de alimentos; como parte del tratamiento dietético, se ha descrito que el uso de suplementos alimenticios pueden prevenir o aminorar el deterioro de la nutrición cuando el paciente puede comer por vía oral pero no logra cubrir sus requerimientos nutricios<sup>90</sup>.

En un análisis sistemático Baldwin y Parsons<sup>91</sup> evaluaron 24 ensayos clínicos aleatorizados que compararon asesoría dietética en un grupo, otro con uso de suplementos orales densamente energéticos únicamente y otro grupo con ambas intervenciones en pacientes con enfermedades asociadas con pérdidas de peso; 10 estudios incluyeron pacientes con cáncer. No existieron diferencias significativas en mortalidad o morbilidad entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, los que recibieron suplementos alimenticios ganaron significativamente peso o perdieron menor peso que los pacientes que recibieron únicamente asesoría dietética. En un estudio fase III que incluyó pacientes con cáncer colorectal y pacientes con CPCNP que comparó 3 intervenciones nutricias, grupo 1: dieta oral ad libitum con consejos dietéticos, grupo 2: intervención dietética estándar utilizando principalmente dieta oral y suplementando vía enteral o parenteral solo si era necesario para cubrir el gasto energético y grupo 3: como el grupo estándar y con 25% más de la energía total con suplementos proteicos. Los resultados muestran que no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos en cuanto a tasas de respuesta, mediana de tiempo de progresión y supervivencia global<sup>92</sup>. Otros estudios con suplementación oral con fórmulas densamente energéticas y altas en proteínas, no han podido demostrar tener mejorías en pérdida de peso, respuesta al tratamiento antineoplásico, supervivencia y calidad de vida<sup>92-93</sup>; es por ello, que debe instaurarse nuevas estrategias nutricias con nutrimentos específicos con acciones terapéuticas. Hasta el momento no existe un suplemento alimenticio específico para pacientes oncológicos, pero el uso de ácidos grasos (AG) en el tratamiento dietético ha llamado la atención de los investigadores debido a diversas propiedades, no solo como

moléculas pasivas que aportan energía, si no como reguladores metabólicos, en especial los ácidos grasos n-3, eicosapentaenoico<sup>3</sup> y docosahexaenoico (DHA).

### 5.1. Ácidos grasos n-3

Específicamente en pacientes con cáncer de pulmón, en estudios recientes se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de AG n-3 se encuentran significativamente depletadas en pacientes con sarcopenia<sup>94</sup>.

Existen varios estudios de intervención con AG n-3 que se describirán más adelante, sin embargo, en las Guías Europeas de Nutrición en el paciente oncológico no quirúrgico, el uso de ácidos grasos n-3 tiene un grado de recomendación C, es decir, es controversial, debido a que no existen fuertes pruebas suficientes en los estudios; las investigaciones se han realizado en muestras pequeñas y heterogéneas y con poco tiempo de seguimiento (<4semanas)<sup>90</sup>.

#### 5.1.1. Metabolismo de AG n-3

Después de los procesos digestivos, los AG pasan finalmente al torrente sanguíneo, en el que son transportados hasta los diferentes tejidos, donde se utilizan como fuente energética, como componentes estructurales de las membranas y como precursores de metabolitos o son almacenados como reservas<sup>95</sup>.

Las células de los mamíferos no tienen las desaturasas capaces de introducir un doble enlace en los átomos de carbono n-3 y n-6 de los AG diferenciándose por la posición del primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo de la molécula del AG; por lo tanto, no pueden sintetizar el ácido linoleico (AL) ni el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALN), respectivamente. Estos AG son indispensables porque tienen que ser incorporados al metabolismo mediante la ingestión de alimentos que los contienen<sup>96</sup>.

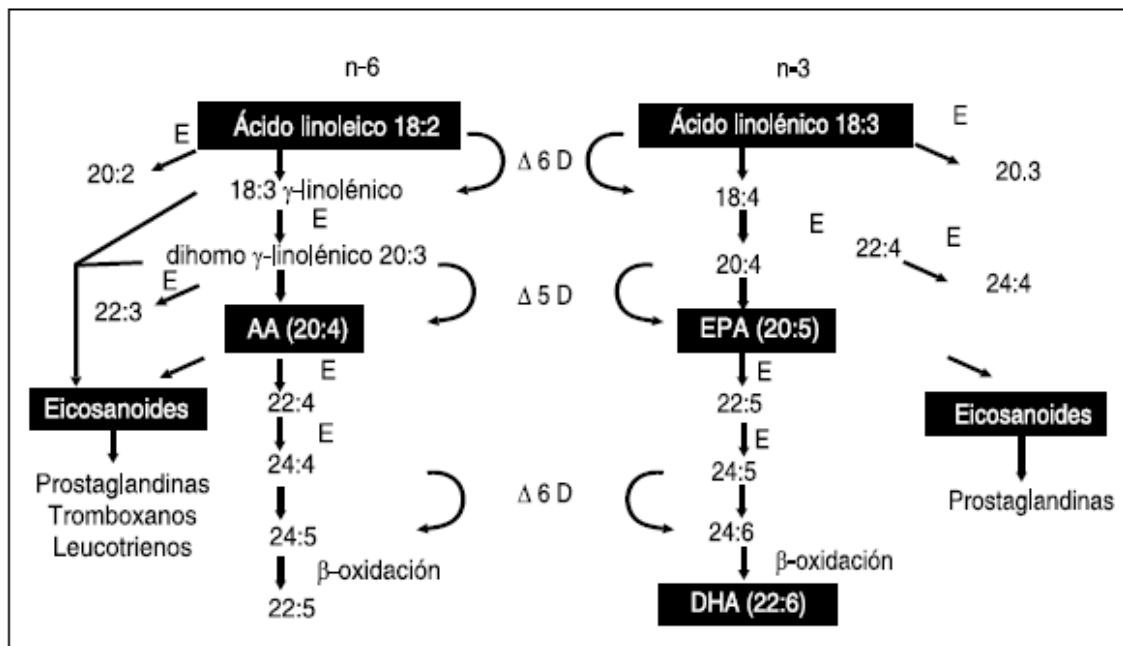
Dentro del organismo, el AL y el ALN se pueden convertir en otros ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena más larga con más insaturaciones, como el ácido eicosapentaenoico EPA (20:5  $\omega$ -3) y el DHA (22:6  $\omega$ -3). Además de ser moléculas que aportan energía, se ha descrito que algunos ácidos grasos pueden actuar como ligandos de factores de transcripción, como el caso de los n-3: DHA, ALN, y EPA<sup>3 97</sup>. En la progresión del cáncer, los AGPI n-3 han surgido como nutrimentos anti-carcinogénicos por la regulación de la expresión de enzimas o la actividad y la concentración final de productos, o por la modulación de las concentraciones de precursores de las vías biosintéticas<sup>98</sup>. Para comprender dichas propiedades, debemos comenzar con el funcionamiento del metabolismo lipídico.

### 5.1.2. Diferencia entre ácidos grasos n-3 y n-6 en cáncer

Los EPA y los DHA desplazan al ácido araquidónico de los compartimentos intracelulares, reduciendo su metabolismo y disponibilidad para las ciclooxigenasas y lipooxigenasas. Además del metabolismo de los ácidos grasos de la familia n-3 puede afectar los mecanismos de transducción intracelular y la expresión de genes asociados al metabolismo de los AG de la familia n-6, puesto que el EPA, al competir con el araquidónico por las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, puede descompensar la cantidad de prostanoïdes a favor de las series 3 y 5, menos activos que los de las series 2 y 4 (figura IV). Por este motivo es muy importante el equilibrio entre la ingestión de AG n-6 y n-3 <sup>99</sup>.

Se ha descrito en estudios epidemiológicos la asociación entre el tipo de lípidos ingeridos en la dieta y la incidencia de algunos tipos de cáncer como: mama, colon y próstata <sup>100</sup>; la baja incidencia de cáncer en poblaciones con alto consumo de AG n-3 se ha modificado con el incremento de productos industrializados con alto contenido de AG n-6 <sup>101</sup>. Dichos hallazgos concuerdan con estudios realizados en modelos animales; el n-6 AL tiene efectos estimulantes en el crecimiento tumoral, mientras que la suplementación con ácido araquidónico no presenta dichos efectos <sup>102-104</sup>. Se ha demostrado que las dietas altas en aceites de pescado disminuyen la incidencia de hepatocarcinomas y cáncer de mama, mientras que las dietas con 18% de EPA y 12% de DHA inhiben el crecimiento de tumores mamarios en ratas y ratones <sup>105-106</sup>, así como crecimiento tumoral en modelos animales de cáncer de colon <sup>107</sup>. Asimismo se ha informado la disminución en la metástasis en cáncer de mama en presencia de AG n-3 e incremento en presencia de AG n-6 <sup>108</sup>. Por eso es muy importante tener en cuenta la dosis de la suplementación de dichos AGPI y además la relación de AG n-3:n-6 para las acciones terapéuticas en pacientes oncológicos. En los estudios se ha considerado una relación n-6:n-3, adecuada de aproximadamente 1:3 <sup>109</sup>.

Figura IV. Vías ácidos grasos grasos n-3 y n-6.



AA= ácido araquidónico

EPA= eicosapentaenoico

DHA= docosahexaenoico

### 5.1.3. Ingestión recomendada de AG n-3.

Las estimaciones realizadas sobre la ingestión de AGPI n-3 se basan principalmente en los datos sobre consumo de alimentos. El consumo estimado de EPA y DHA es el orden de 0.1 a 0.5 g/día en Europa <sup>110</sup>, de 0.1 a 0.2 en Estados Unidos y de 2g/día en Japón <sup>111</sup>. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe del año 2003 sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan ingestiones muy similares, siendo la recomendación para los n-3 de 1 a 2% de la energía total. En México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el 2001 actualizó las recomendaciones de energía y sus fuentes, recomendando que los AGPI correspondieran al 1.7% de n-3 y 5 de n-6 de la energía de la dieta <sup>112</sup>. La relación recomendada por la FAO y OMS entre AG n-6 y n-3 es de 4:1 a 10:1 <sup>99</sup>. En estudios clínicos de fase I con pacientes oncológicos se ha determinado que la dosis máxima tolerable de ácidos grasos n-3 es de 0.2 g/kg/día, es decir, una persona con 70kg de peso puede consumir hasta 15 g de AG n-3 al día <sup>113</sup>. En la tabla II, se muestra el contenido de AGPI en distintos alimentos.

Tabla II. Contenido de AGPI en 100 g de alimentos<sup>113</sup>.

Alimento	AGPI n-6		AGPI n-3		
	AL (18L:2)	AA (20:4)	ALN (18L:3)	EPA (20:5)	DHA (20:6)
Margarina	5.2	0	0.34	0.36	0.52
Yema de huevo	3.5	0.4	0.10	0.01	0.11
Sardina	0.05	0	0.02	0.12	0.57
Salmón	0.22	0.26	0.13	0.67	1.96
Aceite de bacalao	2.2	1.2	1.5	6.89	10.9
Aguacate	1.67	0	0.1	0	0
Aceite de canola	19.2	0	7.9	0	0
Aceite de cártamo	74.1	0	0	0	0
Aceite de girasol	65.7	0	0	0	0
Aceite de maíz	58	0	0.7	0	0
Aceite de oliva	7.9	0	0.6	0	0
Aceite de soya	51	0	6.8	0	0
Ajonjolí	23.2	0	2.0	0	0
Almendras	12.21	0	0	0	0
Cacahuate	15.7	0	0.003	0	0
Linaza	4.3	0	18.1	0	0
Nuez de castilla	38		9		
Pistache	14		0.26		

AGPI= ácido graso poliinsaturado

AL=ácido linoleico

AA=ácido araquidónico

ALN= alfa linolénico

EPA= ácido graso eicosapentaenoico

DHA=ácido graso docosahexaenoico

#### 5.1.4. Dosis terapéutica de EPA

El EPA puede ser administrado en cápsulas o en combinación con proteínas y energía en un suplemento alimenticio, solos o en combinación con otros agentes antitrombóticos como el acetato de megestrol<sup>114</sup>. Se ha recomendado la administración de 1.5 a 2 g de EPA al día. Fearon et al<sup>115</sup> y Wigmore et al<sup>116</sup> no encontraron ventajas con dosis mayores a 2 g/día. Burns<sup>117</sup> administró mayor dosis (7.7 g/EPA/día + 2.8 g de DHA/día) en 43 pacientes, con buenos resultados en la estabilización y ganancia de peso y calidad de vida. En un estudio de Bruera y cols<sup>118</sup>, que incluyó la suplementación con 1.8 g/día



de EPA de 60 pacientes oncológicos con pérdida de peso, durante dos semanas, no se encontraron diferencias significativas en apetito, fatiga, náusea, ingestión calórica y estado nutricional. El EPA debe acumularse en los tejidos por un periodo de tiempo, y dos semanas puede resultar un periodo corto para inducir efectos clínicos medibles.

#### **5.1.4.1. Tolerancia y Tiempo de suplementación**

La incidencia de efectos adversos a dosis recomendadas es baja; a pesar de no haber una recomendación directa, se ha informado mejor tolerancia cuando el EPA se administra como parte de una fórmula<sup>115</sup> que como cápsulas concentradas<sup>118</sup>. Algunos estudios recomiendan la suplementación de AG n-3 al menos por 8 semanas<sup>115</sup>. Sin embargo se han observado efectos clínicos positivos a partir de una semana de tratamiento. Debido a la baja incidencia de efectos adversos, se recomienda que el tratamiento se mantenga por el tiempo que sea necesario si se continúan obteniendo beneficios clínicos<sup>109</sup>.

#### **5.1.5. Mecanismos y efectos antineoplásicos de los ácidos grasos n-3.**

Como ya se ha mencionado a lo largo de este trabajo, la inflamación es un mediador molecular crítico en el desarrollo de anorexia y caquexia<sup>119</sup> y como consecuencia, se han desarrollado varias estrategias terapéuticas cuyo objetivo es la disminución de la inflamación. Recientemente hay pruebas que demuestran que la inflamación es un factor que contribuye a la iniciación y progresión tumoral<sup>120</sup>. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas para disminuir la caquexia en el paciente oncológico, también pueden contribuir al tratamiento tumoral<sup>45</sup>.

##### **5.1.5.1. Acción antiinflamatoria del EPA**

Es bien sabido que existen nutrientes que tienen propiedades anti-inflamatorias en dosis farmacológicas (cuando se dan en concentraciones por arriba de lo que proveería una dieta normal). Los ácidos grasos n-3 son sustratos de las enzimas lipooxigenasas y ciclooxigenasas, que catabolizan la producción de mediadores inflamatorios, tienen un efecto protector en la producción de citocinas inflamatorias<sup>115</sup>. Su mecanismo de acción es inhibiendo las concentraciones en el suero de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ <sup>121-125</sup>, prostaglandina E2 y la vía de la lipooxigenasa, lo que conduce a una reducción importante de la respuesta inflamatoria.

Por otro lado, la incorporación de los n-3 a las membranas celulares disminuye la producción de ácido araquidónico, precursor de eicosanoides proinflamatorios como

prostaglandinas F2, E1, E2 (PGE2) <sup>126-128</sup>. Además el EPA produce una importante modificación en la composición lipídica de las estructuras membranales de las células T, alterando su funcionamiento por medio de la interrupción de sus receptores y finalmente disminuyendo sus procesos inflamatorios <sup>129</sup>.

Después de la ingestión, una parte significativa de los AG n-3 se incorpora rápidamente a los triglicéridos del tejido adiposo y a los fosfolípidos de las membranas, por lo tanto, los AG n-3 pueden utilizarse de manera muy activa por las células neoplásicas, compitiendo con el metabolismo de los ácidos grasos n-6. Este recambio lipídico se ha descrito en varias líneas cancerígenas humanas, e implica que los AG n-3 pueden inhibir la conversión del AG 18:2  $\omega$ -6 en ácido araquidónico (20:4 n-6) y por lo tanto pueden tener efectos moduladores en la producción de compuestos eicosanoides, en la que participan las isoenzimas de la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa COX-2 y las lipoxigenasas (5-, 8- y 12-LOX-1). Entre los compuestos eicosanoides, las prostaglandinas E2 y F2, el tromboxano A2 y el leucotrieno B4 son estimulantes de la proliferación celular, mientras que las prostaglandina E1 y los ácidos hidroxieicosatetraenoicos son estimulantes de la angiogénesis. Todos estos procesos asociados con el metabolismo de los AG n-6 están anormalmente activados en cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, piel, vejiga urinaria, cerebro e hígado. Las células cancerígenas de estos órganos y tejidos sobreexpresan las fosfolipasas A2, la COX-2 y las LOX-1, siendo muy alto su potencial invasivo y metastásico. El EPA compite con el ácido araquidónico por las ciclooxigenasas y lipoxigenasas, porque EPA y DHA inhiben la COX-2, y porque el EPA inhibe las lipoxigenasas LOX-1. Además, PGE1 y PGE2 actúan protegiendo a las células cancerígenas de su destrucción por los linfocitos T y B y macrófagos. Este efecto inmunosupresor se matiza con una reducción en la producción de mediadores (TNF- $\alpha$ , interleucina 2, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, proteasas) por las células de sistema inmune que son tóxicos para las células cancerígenas. Los AG n-3 contribuyen a la recuperación de la competencia del sistema inmune en diversos tipos de neoplasias malignas <sup>130</sup>.

#### **5.1.5.2. Acción en apoptosis**

La oxidación enzimática (por ciclooxigenasas y lipoxigenasas) de los AG en las membranas celulares tiene lugar, simultáneamente, con procesos de oxidación no enzimática. Los hidroperóxidos inician un mecanismo autocatalítico que genera radicales libres intermediarios susceptibles de interaccionar con los AGPI de los fosfolípidos. Cuanto mayor es el número de dobles enlaces, mayor es la reactividad del AG. La presencia de los AGPI n-3 EPA y DHA con 5 y 6 dobles enlaces respectivamente en las

membranas de las células neoplásicas aumenta notablemente la producción de los compuestos derivados de la oxidación no enzimática de estos AG. Estos compuestos (p.e., 4-hidroxinonenal) alteran los componentes de las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) e incluso pueden causar su rotura. Se estima que diariamente pueden producirse hasta 10,000 lesiones oxidativas en el ADN del genoma humano en cada célula, la mayoría de las cuales son reparadas, pero otras inducen apoptosis. Las células normales tienen "intactos" sus sistemas de defensa antioxidante a diferencia de las células neoplásicas. La mayor captación de EPA y DHA por las células neoplásicas tiene así un efecto citotóxico selectivo, estimulando la apoptosis, mediante este mecanismo oxidativo no enzimático <sup>130</sup>.

Se ha descrito que los n-3 tienen un efecto mediador mitocondrial de apoptosis debido a la regulación de la familia de proteínas Bcl-2, las cuales participan en la inhibición de la muerte celular por medio de la liberación o disminución de citocromo C y caspasa-3 en la mitocondria <sup>131</sup>. Asimismo, se ha observado la capacidad de los EPAs de afectar directamente la expresión de las subunidades del proteasoma (sin saber con exactitud su mecanismo); interrelacionándose con la inhibición del ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico, el cual bloquea la producción del factor inductor de proteólisis (PIF), pudiendo explicar la disminución en el crecimiento de ciertos tumores <sup>98</sup>. El DHA induce el arresto del ciclo celular debido a la desfosforilación de la proteína pRB1, que se encuentra en su forma activa y detiene el ciclo celular <sup>97</sup>.

### **5.1.5.3. Acción en angiogénesis y metástasis**

La angiogénesis y metástasis son factores de mal pronóstico; el EPA han demostrado disminuir dichas actividades tumorales debido a diversos mecanismos. La integridad de la pared de los vasos sanguíneos es un factor que influye en la angiogénesis. Esta pared está compuesta por la íntima, la media y la adventicia. Las células endoteliales actúan como una protección que contribuye a la impermeabilidad vascular a otras células, partículas y moléculas. Cuando las células endoteliales se activan por moléculas angiogénicas liberadas por las células neoplásicas, se produce la secreción de metaloproteinasas de la matriz (MMP), enzimas encargadas de destruir el tejido conjuntivo del vaso sanguíneo, formado por la matriz extracelular que sirve para rellenar los espacios entre células. La degradación de esta matriz extracelular permite el movimiento y la división de las células endoteliales y del músculo liso, así como su organización en estructuras concéntricas que gradualmente maduran hasta formar una red de pequeños vasos sanguíneos. Se ha observado que el DHA y el ácido oleico

reducen las concentraciones de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, inhibiendo así la angiogénesis y metástasis en pulmón de células de adenocarcinoma de colon <sup>97</sup>.

Por otro lado, la capacidad de adhesión de las células cancerígenas es imprescindible para la metástasis. Se ha observado que en células humanas de adenocarcinoma de colon, el aumento en su contenido de DHA en la membrana celular, se reduce drásticamente su capacidad de adhesión a células endoteliales. Otros efectos intracelulares de los AG n-3 en células neoplásicas humanas que controlan el crecimiento y la apoptosis se describen en la tabla III.

Tabla III. Efectos intracelulares anticarcinógenos de los ácidos grasos n-3 en células cancerígenas humanas <sup>130</sup>.

Tipo de células	Efecto (directo o indirecto)	Implicación fisiológica
Carcinoma de mama	Inhiben transactivación de PPAR $\gamma$	No proliferación
Carcinoma de mama	Inducen expresión de MRG	No proliferación
Carcinoma de mama	Inhiben expresión de Ki-67	No proliferación
Carcinoma de mama	Inhiben expresión de c-myc	No proliferación
Carcinoma de colon	Inhiben activación y translocación de Ras	No proliferación
Carcinoma de colon	Inhiben activación de ERKs (p42/44)	No proliferación
Leucemia	Inducen activación de PP1 y PP2B	No proliferación
Carcinoma de mama	Inducen fragmentación de ADN	Aumento de la apoptosis
Carcinoma de mama	Inducen expresión de Bax y Bcl-x <sub>s</sub>	Aumento de la apoptosis
Carcinoma de mama	Inhiben expresión de Bcl-2 y Bcl-x <sub>L</sub>	Aumento de la apoptosis
Carcinoma de mama	Inducen activación de caspasa 3	Aumento de la apoptosis
Leucemia	Inducen fragmentación de ADN	Aumento de la apoptosis
HL-60 de leucemia	Inducen activación de caspasas 3,6,8,9	Aumento de la apoptosis

PPAR $\gamma$ = receptor  $\gamma$  activado por proliferadores peroxisomales  
 MRG= inhibidor del crecimiento mamario (gen supresor de tumores)  
 Ki-67= marcador de proliferación nuclear  
 c-myc= factor de respuesta para la transición G1/S  
 Ras= oncogen  
 ERKs (p42/44)= quinasas de 42 y 44 kDa  
 PP1, PP2= proteínas fosfatasa 1 y 2  
 Bax, Bcl-x<sub>s</sub>= proteínas antiapoptóticas  
 Caspasas= proteasas proapoptóticas

Los AG EPA se han visto implicados en la modulación de la fisiología celular del tumor, por medio de diversas moléculas de señalamiento: ras, proteína cinasa, proteínas de ciclo celular, eicosanoides, factores de transcripción y factores de traducción, afectando las vías de señalamiento-transducción y por lo tanto la expresión génica <sup>132 133 134 135</sup>.

La incorporación de los n-3 a las membranas celulares disminuye la producción de prostaglandinas E1, E2 y F2, estimulantes de la proliferación celular y la angiogénesis <sup>136</sup> con la concomitante reducción del crecimiento tumoral <sup>137</sup> y de otros mediadores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de células endoteliales, derivado de plaquetas (PDEC GF), la ciclooxigenasa 2 (COX-2), óxido nítrico, factor de transcripción kappa B (NFkB), MMP y catenin beta <sup>138</sup>. En un estudio experimental con modelos murinos de cáncer de mama donde se les administró ácidos n-3 disminuyeron la activación de NFkB; así como una reducción del RNA mensajero y de la expresión del TNF- $\alpha$ . También se observó que los AG n-3 promovieron la disminución en el crecimiento tumoral, asociándose significativamente con la disminución de la expresión del marcador de proliferación nuclear Ki-67 y con el incremento de células apoptóticas TUNEL ( $p < 0.001$ ). también se asoció significativamente con la disminución de microvascularización tumoral ( $p < 0.001$ ) <sup>139</sup>.

En cuanto a la acción de los AG n-3 en mecanismos que promueven metástasis, se tiene los factores dinámicos: dificultan la movilidad de las células cancerígenas por los vasos linfáticos y sanguíneos por medio de la reducción de la deformabilidad de dichas células y por lo tanto la dificultad de la migración transendotelial <sup>140</sup>. Capacidad de adhesión: se ha observado que la adición de ácidos grasos n-3 en células de adenocarcinoma de colon (CX-1), reduce significativamente la capacidad de adhesión a células endoteliales, característica imprescindible para la metástasis. Otra propiedad de los n-3 es la disminución de la célula vascular de adhesión molécula 1 (VCAM1) así como su potencial de proliferación celular en el sitio secundario <sup>141</sup>.

En un modelo experimental en que se les administró a modelos murinos de cáncer de mama 3 dietas distintas: 9.5% EPA + linoleico; 10% ácido linoleico y 9.5% palmitico + ácido linoleico y dieta estandar. Los resultados mostraron que en aquellos alimentados con dieta standard y el ácido linoleico hubo metástasis en nodos linfáticos; mientras que en las dietas con EPA no se observaron <sup>142</sup>.

Existen algunos estudios epidemiológicos que no han encontrado asociación estadísticamente significativa en el efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 en el desarrollo tumoral. Algunas explicaciones de estas discrepancias son que dichos estudios han utilizado cantidades muy bajas de n-3, por debajo de la dosis terapéuticas descritas y no se han medido las concentraciones en suero y/o

membranales de ácidos n-3. Otra posible explicación es el no tomar en cuenta la relación de n-3:n-6, factor de mayor relevancia que la ingestión total de n-3. Un aspecto importante también es que el gran efecto protector de estos ácidos puede ser modificado por la ingestión de antioxidantes como las vitaminas C y E <sup>143</sup>.

#### **5.1.5.4. Acción en anorexia y pérdida de peso en el paciente oncológico**

Además de los factores implicados en el desarrollo de anorexia y caquexia en los pacientes oncológicos, las citocinas proinflamatorias se han asociado ampliamente a la respuesta protéica de fase aguda, catabolismo muscular, anorexia y caquexia. Como se describió en la sección de anorexia, su mecanismo de acción es a través de una resistencia hipotalámica a señales periféricas que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y la supresión de las orexigénicas (NPY/AgRP)<sup>48</sup>. La administración de dichas citocinas en modelos animales ha promovido anorexia, pérdida de peso y respuesta protéica de fase aguda e incremento en el gasto energético <sup>47</sup>. Se ha descrito que la IL-6 activa el sistema ubiquitina- proteasoma de la proteólisis muscular, y el PIF <sup>47</sup>.

El uso de suplementos con EPA y DHA en pacientes oncológicos con pérdida involuntaria de peso, han mostrado un efecto protector en la producción de citocinas.

En un estudio realizado por Barber y cols <sup>144</sup> en pacientes con cáncer de páncreas suplementados por 3 semanas con 2 g de EPA, se demostró una disminución significativa en la producción de IL-6 ( $p=0.015$ ). Takatsuka y cols.<sup>145</sup> realizaron un estudio en pacientes oncológicos con 1.8g/EPA/día, dichos pacientes disminuyeron las concentraciones de prostanoïdes y citocinas, así como las complicaciones y dieron una mejor supervivencia.

## **5.2. Estudios con suplementación de AG n-3 en pacientes oncológicos**

### **5.2.1. Estudios de AG n-3 en anorexia y pérdida de peso en el paciente oncológico**

En el estudio de Jatoi y cols (n=410) <sup>114</sup>, un suplemento con EPA se comparó con acetato de megestrol solo y el suplemento de EPA más el acetato de mesgestrol. Los autores concluyeron que el acetato de megestrol sólo mejora el apetito mejor que las otras dos combinaciones. En el estudio es difícil definir si la ganancia de peso meta era más del 10%. No se midió la composición corporal, por lo tanto no fue posible excluir la posibilidad de retención de líquido (un efecto secundario conocido del megestrol).

En estudios clínicos, los pacientes oncológicos suplementados con fórmula con 2 g de EPA han detenido la pérdida de peso o han dado incremento de peso <sup>116, 146-149</sup>. y la mejoría en la calidad de vida de dichos pacientes <sup>92, 115, 149-152</sup>. Fearon et al (n=200) <sup>115</sup> compararon suplemento normal vs suplemento con EPA, en el análisis de intención a tratar no hubo ventajas de los EPA. Sin embargo, solo el 70% completaron la dosis y una proporción de pacientes sin EPA consumieron cápsulas, según el análisis de EPA en plasma. El Scotia Trial (ESPEN 2005, n=518) mostró tendencias a resultados relevantes en ganancia de peso (p=0.06) y función física (p=0.04) con una dosis de 2g de EPA/día. En un estudio de Bruera y cols <sup>118</sup>, que incluyó la suplementación con 1.8 g/día de EPA de 60 pacientes oncológicos con pérdida de peso, durante dos semanas, no se encontraron diferencias significativas en apetito, fatiga, náusea, ingestión energética y estado nutricional. Los EPA deben acumularse en los tejidos por un periodo de tiempo, y dos semanas puede resultar un periodo corto para inducir efectos clínicos medibles. Otro estudio fase II con 4.7g EPA al día, observó estabilización en el peso y ganancia de peso <sup>117</sup>. Se reportaron resultados similares en el estudio de Persson y cols. <sup>153</sup> utilizando 4.9 g de EPA y 3.2 g de DHA.

Existe una revisión sistemática Cochrane <sup>154</sup> que incluyó 5 estudios (587 pacientes) donde se comparaban la suplementación oral de EPA con placebo o testigos en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer avanzado y con diagnóstico de caquexia o pérdida de peso >5%. Los resultados a evaluar fueron pérdida de peso, calidad de vida y apetito. Los autores señalan que no existen pruebas suficientes para concluir sobre el uso de EPA en pacientes oncológicos. Solo dos estudios incluyeron composición corporal, Bruera y cols <sup>118</sup> utilizando antropometría en el día 0 y 14, sin encontrar diferencias significativas; el otro realizado por Fearon y cols <sup>115</sup> utilizó BIA y describe una disminución significativa de la masa libre de grasa en ambos grupos (EPA y control) a las 4 y 8 semanas, en un análisis post-hoc se mostró un incremento significativo de la masa libre de grasa en el grupo de EPA (p=0.036).

### **5.2.2. Estudios de suplementación con AG n-3 en consumo energético.**

En cuanto al consumo energético, solo dos estudios lo midieron, con estimaciones de 3 días al inicio y al final del estudio las cantidades de alimento ingeridas con porciones estándar utilizadas por amas de casa, sin informar diferencias significativas. En apetito, solo dos estudios <sup>118, 155</sup> midieron con escala visual el hambre, sin informar diferencias significativas entre los grupos.

### **5.2.3. Estudios de suplementación con EPA y calidad de vida**



En calidad de vida, el estudio de Bruera y cols <sup>118</sup> realizado en pacientes con cáncer avanzado, informó una mejoría en la sensación de bienestar en los pacientes en el grupo de AG n-3 medido por escala análoga visual. Solo 2 estudios midieron calidad de vida con cuestionarios validados por la European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EQ-51 y EORTC Q30) <sup>114-115</sup>; los autores no incluyen los resultados de todas las escalas que evalúa este cuestionario, generalmente informan la escala llamada estatus global de salud, que es una escala de autopercepción del estado general de salud del paciente. Dichos estudios reportan una correlación positiva con calidad de vida y el consumo del suplemento en pacientes oncológicos. En el estudio realizado por Guarcello <sup>155</sup>, que incluye pacientes con cáncer de pulmón, solo se informó la puntuación total de escala funcional (FS por sus siglas en inglés) y la puntuación total de la escala sintomática (SS por sus siglas en inglés), mostrando diferencias entre ambos grupos, pero sin analizar cada uno de las áreas funcionales y de sintomatología que evalúa el cuestionario (p.e. fatiga, pérdida de apetito).

#### **5.2.4. Estudios de suplementación con EPA y supervivencia en pacientes oncológicos**

Pocos estudios en pacientes con cáncer evalúan el efecto de una intervención nutricional en la supervivencia, dos estudios no han encontrado diferencias significativas en supervivencia con el uso de suplementos con AG n-3, un estudio con tumores sólidos en general y otro en cáncer de páncreas <sup>114-115</sup>. Únicamente en el estudio de Gogos et al <sup>150</sup> se muestra un incremento significativo en la supervivencia en pacientes con tumores sólidos en el grupo que se suplementó con 18 g de EPA vs control (600 vs 242 días,  $p=0.025$ ); incrementándose hasta  $p<0.001$  cuando los pacientes sin desnutrición utilizaban el suplemento con n-3 comparados con los pacientes desnutridos y con placebo (en pacientes sin desnutrición 870 días vs 480 días).

#### **5.2.5. Estudios de suplementación con EPA en pacientes con cáncer de pulmón**

Los primeros estudios específicos de suplementación con AG n-3 en cáncer de pulmón, evaluaron parámetros antropométricos e inflamatorios. Un estudio que incluyó 22 pacientes con cáncer de pulmón avanzado que fueron aleatorizados a recibir cápsulas con EPA y placebo o cápsulas de EPA con la misma dosis y un antiinflamatorio no esteroideo. Durante 6 semanas, ambos grupos presentaron mejoría en el apetito y reducción en la fatiga y concentraciones en el suero de proteína C reactiva (PCR). El grupo con EPA y antiinflamatorio mejoró el peso corporal y la fuerza muscular <sup>156</sup>. En otro estudio realizado en pacientes con cáncer gastrointestinal o cáncer de pulmón se aleatorizaron a recibir 2 g/día de EPA, 4 g/día de EPA o placebo por 8 semanas. Los



pacientes que recibieron 2 g/día de EPA tuvieron una ganancia de peso de 1.3 kg y los de 4 g/día una ganancia de 0.3 kg, comparados con placebo. No se mostraron diferencias en masa libre de grasa <sup>147</sup>.

En los últimos años, se han realizado otros ensayos clínicos, como el realizado en el 2010 por van der Meij y cols<sup>157</sup>, que incluyó 40 pacientes con CPCNP, aleatorizados a recibir un suplemento con 2 g de EPA en total/día o un suplemento isocalórico. El grupo experimental presentó mantenimiento de peso y masa libre de grasa ( $p=0.05$  ambos), una reducción en el gasto energético total ( $p=0.01$ ) y una tendencia a disminuir las concentraciones de IL-6 en el suero.

En un estudio reciente de Murphy y cols (2011)<sup>158</sup> realizado en 40 pacientes con CPCNP; se aleatorizó a recibir suplemento con 2.2 g EPA/día o cuidado estándar. Se observó que los pacientes en el grupo control presentaban un promedio de 2.3 kg de pérdida de peso y los del grupo experimental, mantuvieron el peso ( $p=0.05$ ). Los pacientes con mayores concentraciones plasmáticas de EPA mantuvieron o presentaron ganancia en la masa muscular comparados con el grupo control quienes perdieron en promedio 1 kg de masa muscular. Cabe destacar que la composición corporal en este estudio, se obtuvo con TAC.

Como se puede observar, los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorizados del uso de AG n-3 en pacientes con cáncer son controversiales y hasta la fecha no es posible tener conclusiones definitivas. Los estudios se realizaron en poblaciones heterogéneas (varios tipos de cáncer, varios tratamientos, distintos agentes de quimioterapia) y la mayoría no incluyen varios resultados, si no exclusivamente pérdida de peso o algunas escalas de calidad de vida, sin considerar consumo energético, composición corporal, etc. duración corta (<4 semanas) <sup>90</sup>.

### III. Justificación del estudio

El CPCNP es una de las causas de mortalidad por cáncer más importantes, a pesar de los esfuerzos por disminuir la toxicidad y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes, todas las combinaciones de quimioterapia a base de platino, incluyendo sus modificaciones, tienen un porcentaje de reacciones tóxicas o adversas. En un estudio previo<sup>159</sup> realizado por nuestro grupo se demostró que la desnutrición incrementa significativamente la toxicidad en estos pacientes, impactando así en la respuesta al tratamiento, en la progresión de la enfermedad y en la calidad de vida de los pacientes. El

diagnóstico y la intervención nutricional temprana es por ende, indispensable en el tratamiento de dichos pacientes.

A pesar de que existen ensayos clínicos donde se ha explorado y estudiado el uso de suplementos alimenticios con EPA y DHA en pacientes oncológicos en diferentes desenlaces, cabe mencionar que los estudios incluyen poblaciones heterogéneas por sitio de tumor, tratamiento (quimioterapia, cirugía y radioterapia) y miden solo algunos aspectos, es decir, miden el impacto de la suplementación en la calidad de vida, otros en pérdida de peso y parámetros antropométricos, algunos otros en marcadores de inflamación, etc. y el tiempo de intervención ha sido corto (menor de 4 semanas). No existen estudios que reporten la suplementación de EPAs asociado a la toxicidad del tratamiento y pocos estudios han utilizado herramientas validadas para las mediciones, sobre todo en consumo calórico.

Por otro lado, en la clínica y práctica diaria, se ha observado que el estado nutricional de los pacientes oncológicos impacta en el tratamiento, progresión y supervivencia de dichos pacientes, sin embargo aún se requieren estudios que midan dichas asociaciones más objetivamente. El presente proyecto evaluó el efecto de la suplementación alimentaria en la composición corporal y parámetros dietéticos, marcadores inflamatorios (niveles séricos de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ ), toxicidad y calidad de vida en pacientes en una población homogénea el mismo diagnóstico de neoplasia (CPCNP) durante el primer y segundo ciclo del mismo esquema de quimioterapia (Paclitaxel-Cisplatino), por primera vez en población mexicana en el Instituto Nacional de Cancerología.

#### IV. **Objetivos:**

1. Analizar diferentes variables del estado de nutrición y variables inflamatorias previos al inicio del tratamiento con quimioterapia como factores pronósticos en el paciente con CPCNP.
2. Analizar el efecto de la administración de un suplemento alimenticio adicionado con EPA y DHA en las variables nutricionales en pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con quimioterapia.
3. Analizar el efecto de la administración de un complemento alimenticio adicionado con EPA y DHA en la toxicidad causada por la quimioterapia y en la calidad de vida de los pacientes con CPCNP avanzado.

4. Analizar el efecto de la administración de un suplemento alimenticio enriquecido con EPA y DHA sobre las variables inflamatorias de los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con quimioterapia.
5. Analizar el efecto de la administración de un suplemento alimenticio enriquecido con EPA y DHA sobre la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con quimioterapia.

## V. Hipótesis

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con quimioterapia a base de Paclitaxel y Cisplatino que reciban el complemento alimenticio enriquecido con EPA y DHA tendrán una mejoría en los parámetros antropométricos y dietéticos, una disminución en la toxicidad secundaria al tratamiento y en marcadores inflamatorios, teniendo como consecuencia una mejor respuesta y mejora en la calidad de vida comparados con aquellos que no reciban el complemento alimenticio.

## VI. Metodología

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que se realizó de Febrero del 2010 a Septiembre del 2011 en la Clínica de Pulmón del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

### 6.1. Población y muestra

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, candidatos a recibir quimioterapia a base de paclitaxel y Cisplatino y premedicación estándar (ondasetron, aprepian, dexametasona, ranitidina y clorotrimeton) que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

#### 6.1.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con CPCNP avanzado (Estadios III y IV), candidatos a recibir quimioterapia paliativa a base de paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  y cisplatino  $75 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas durante mínimo 3 ciclos.
- Pacientes que den su consentimiento para participar por escrito.
- Pacientes con buen estado funcional (ECOG igual a menor de 2).
- Pacientes con pruebas de función hepática y citología hemática dentro de límites normales y depuración de creatinina  $>75 \text{ ml por minuto}$ .

### 6.1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento previo con quimioterapia.
- Pacientes con tratamiento previo con radioterapia.

Una vez que los pacientes eran evaluados para la selección del protocolo, y cubrían con los criterios de selección mencionados (preselección), se les invitó a participar, explicándoles los objetivos del estudio, en qué consistía, las pruebas que se realizarían, que la participación era voluntaria, sin repercusión en el tratamiento y una vez resueltas sus dudas, se citaban para la evaluación basal, donde firmaban su carta de consentimiento informado y se procedía a realizar la aleatorización.

### 6.2. **Proceso de obtención del consentimiento informado**

Se le proporcionó una carta de consentimiento informado (Anexo 2) a los pacientes para participar en el estudio, se les explicó verbalmente que se obtendría una muestra de sangre previa a la quimioterapia y después de dos ciclos de quimioterapia para la medición de variables bioquímicas (albúmina, biometría hemática, química sanguínea, proteína C reactiva, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y para realizar la evaluación clínica y de nutrición (Evaluación Global Subjetiva, medidas antropométricas, bioimpedancia eléctrica y cuestionarios). Así como se describe en el consentimiento informado, el paciente tendría la libertad de retirarse del estudio de manera voluntaria si así desea hacerlo, y de ninguna manera afectaría en su tratamiento en el INCan.

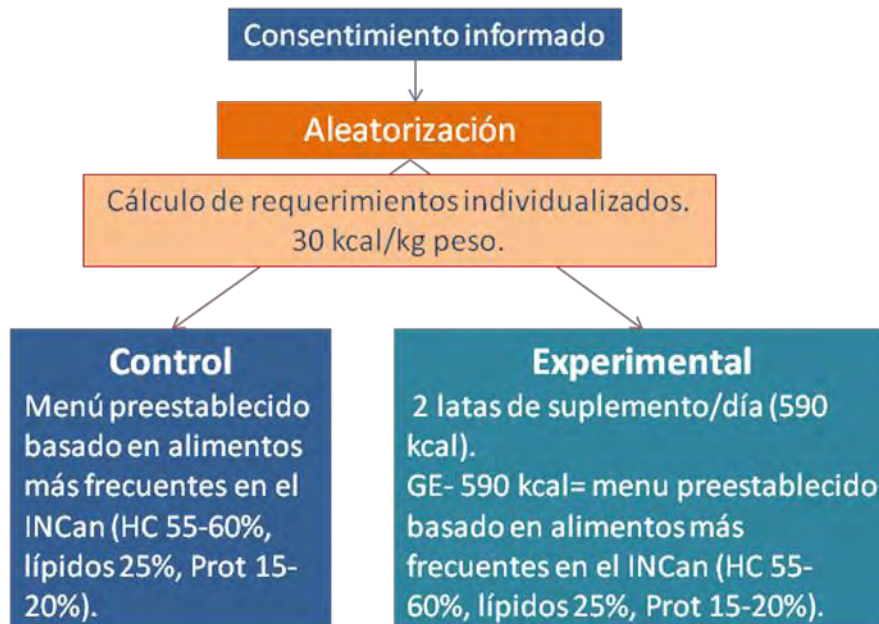
### 6.3. **Aleatorización**

Una vez firmada la carta de consentimiento informado, se aleatorizó a los pacientes por medio de tablas de aleatorización simple a cualquiera de los dos grupos. Figura V.

**Grupo control:** recibió asesoría dietética individualizada (ver descripción en el apartado descripción de las intervenciones).

**Grupo experimental:** recibió asesoría dietética individualizada y dos latas de suplemento con EPA y DHA/ por día para cubrir con la dosis terapéutica de 2 g de EPA/día, iniciando una semana antes del inicio de la quimioterapia y durante 2 ciclos de quimioterapia.

Figura V. Diagrama de asignación aleatoria.



#### 6.4 Procedimientos posteriores a la aleatorización.

**Tiempo 0** = Evaluación basal. Se realizó una semana antes de recibir el tratamiento de quimioterapia.

**Tiempo 1**= Evaluación 1. Se realizó al término del primer ciclo de quimioterapia con Paclitaxel y Cisplatino.

**Tiempo 2**= Evaluación 2. Se realizó al término del segundo ciclo de quimioterapia a base de Paclitaxel y Cisplatino.

### **6.4.1. Visita Tiempo 0.**

Una vez asignado al paciente de manera aleatoria al grupo control o experimental, se les explicó la intervención de manera individual, al paciente y al familiar acompañante.

#### **6.4.1.1. Grupo control.**

Se les explicó en qué consistiría la evaluación clínica, bioquímica (toma de muestras) y nutricional que se les realizaría en ese momento (T0), (ver descripciones secciones evaluación clínica, de nutrición, bioquímica, calidad de vida) y se les informó que posterior a su 1er y 2do ciclo de quimioterapia, serían evaluados durante 2 visitas programadas (T1 y T2), donde se les realizaría evaluación nutricional completa, evaluación de calidad de vida, evaluación clínica por el oncólogo médico y que se les tomaría muestra de sangre.

Se les indicó que no podrían tomar suplementos alimenticios de ningún tipo (fórmulas comerciales, vitaminas, minerales, suplementos con antioxidantes, etc).

Se les indicó a los sujetos que se comunicaran con el centro del estudio en caso de que se produjera cualquier cambio en su afección médica, la aparición de sintomatología que de manera importante, interfiriera con la alimentación vía oral.

##### **6.4.1.1.1. Intervención grupo control.**

Después de realizar el cálculo energético individualizado. Se explicó al paciente y familiar como debería seguir su dieta, según la asignación con base en el cálculo del requerimiento energético individual ( $30 \text{ kg} * \text{kg de peso teórico}$ ). Se le proporcionó por escrito dieta con la cantidad de energía más cercana de los menús preestablecidos de 1400kcal, 1600 kcal, 1800kcal y 2000kcal (Anexo 3), con una distribución normal de fuentes de energía: hidratos de carbono aporte del 55-60%, los lípidos del 20-25% y proteínas del 15-20%. De acuerdo con las recomendaciones más aceptadas por el National Research Council y fórmulas propuestas por la OMS<sup>160</sup>, los menús estuvieron basados en los alimentos más consumidos por grupos de alimentos en pacientes del INCAN, según la encuesta validada para población mexicana, que extrajimos de un estudio previo realizado en el INCAN (Anexo 4), de manera que los menús fueran uniformes para los pacientes y adecuados a sus hábitos alimentarios.

El apego se midió por recordatorio de 24 hrs en la valoración al tiempo 1 y 2.

#### **6.4.1.2. Grupo experimental**

Se les explicó en qué consistiría la evaluación clínica, bioquímica (toma de muestras) y nutricional que se les realizaría en ese momento (T0), (ver descripciones secciones evaluación clínica, de nutrición, bioquímica, calidad de vida) y se les informó que posterior a su 1er y 2do ciclo de quimioterapia, serían evaluados durante 2 visitas programadas (T1 y T2), donde se les realizaría evaluación nutricional completa, evaluación de calidad de vida, evaluación clínica por el oncólogo médico y que se les tomaría muestra de sangre.

Se les indicó que no podrían tomar suplementos alimenticios de ningún tipo (fórmulas comerciales, vitaminas, minerales, suplementos con antioxidantes, etc).

Se les indicó a los sujetos que se comunicaran con el centro del estudio en caso de que se produjera cualquier cambio en su afección médica, la aparición de sintomatología que de manera importante, interfiriera con la alimentación vía oral.

##### **6.4.1.2.1. Intervención grupo experimental**

Se calculó el gasto energético individualizado (30 kcal/kg peso) y a este requerimiento se le restó **600 kcal** que aporta el suplemento con EPA, sobre este cálculo se asignó al paciente la dieta con la cantidad de energía más cercana de los menús preestablecidos de 1200kcal, 1400 kcal, 1600kcal y 1800 kcal (Anexo 3), con una distribución normal de fuentes de energía: hidratos de carbono aporte del 55-60%, los lípidos del 20-25% y proteínas del 15-20%. De acuerdo con las recomendaciones más aceptadas por el National Research Council y fórmulas propuestas por la OMS <sup>160</sup>, y basados en los alimentos consumidos por pacientes en el INCAN.

Se proporcionó al sujeto por escrito los menús estandarizados asignados, se explicó como deberían seguir su plan de alimentación. Además, se les dio la instrucción de tomar 2 latas de Prosure ® al día, como colación matutina y vespertina. Se les indicó el departamento donde se recogería la primera dotación de latas para 2 semanas. Se les dio la indicación de llevar un diario proporcionado por la compañía Abbott ® de registro de consumo y tolerancia y entregar los diarios al recoger la siguiente dotación de suplemento, así como la entrega de las latas vacías para poder recibir la siguiente dosis de 2 semanas y así sucesivamente.

El suplemento que se utilizó es el Prosure® (Abbott laboratories), mediante una donación realizada al INCAN, bajo convenio de uso para el protocolo (aproximadamente 5600 latas).

Las características nutrimentales del suplemento son las siguientes:

- Densidad energética = 1.23 kcal/ml, 308 kcal/250 ml (por porción).
- Proteínas= 47.5% de caseinato de sodio, 47.5% de caseinato de sodio hidrolizado, 5% de concentrado de proteínas de suero.
- Hidratos de carbono= 78% de maltodextrina, 10% de sacarosa, 6% de fructooligosacáridos, 5% goma arábica, 1% de polisacáridos de soya.
- Grasas= 65% aceite de sardina desodorizado y refinado, 16% de triglicéridos de cadena media, 9% de aceite de canola, 6% de aceite de soya. Relación AG n-3: n-6: 0.3:1

En la tabla IV, se muestra el contenido de energía y sus fuentes, vitaminas y minerales por ración (240 ml).

Tabla IV. Contenido nutrimental Suplemento oral con EPA (Prosure®), por porción (240 ml).



ANÁLISIS APROXIMADO	Unidades	por 240 ml
Energía	kcal/kJ	295/1247
Osmolaridad	mOsm/l	474
<b>DISTRIBUCIÓN CALÓRICA</b>		
Proteínas (21,6%)	g	16
Carbohidratos (59,6%)	g	44
Fibra dietética	g	2,3
Fructooligosacáridos	g	2,6
Grasas (18,8%)	g	6,1
EPA	g	1
Agua	g	191
Taurina	mg	48
Carnitina	mg	24
<b>VITAMINAS</b>		
Vit. A (Palmitato)	mcg RE	324
Vit. A (Beta caroteno)	mcg RE	168
Vitamina D <sub>2</sub>	mcg	4,1
Vitamina E	mg α TE	48
Vitamina K <sub>1</sub>	mcg	24
Vitamina C	mg	103
Ácido fólico	mcg	406
Vitamina B <sub>1</sub>	mg	0,60
Vitamina B <sub>2</sub>	mg	0,70
Vitamina B <sub>6</sub>	mg	0,82
Vitamina B <sub>12</sub>	mcg	1,2
Niacina	mg NE	6,0
Ácido pantoténico	mg	2,6
Biotina	mcg	12
Colina	mg	122
<b>MINERALES</b>		
Sodio	mg	360
Potasio	mg	480
Cloro	mg	365
Calcio	mg	355
Fósforo	mg	252
Magnesio	mg	101
Hierro	mg	4,1
Zinc	mg	6,0
Manganeso	mg	1,0
Cobre	mcg	552
Yodo	mcg	38
Selenio	mcg	19
Cromo	mcg	24
Molibdeno	mcg	34

El apego dietético se midió al T1 y T2 por recordatorio de 24 hrs en la valoración al tiempo 1 y 2 y el diario proporcionado por la compañía Abbott® de registro de consumo y tolerancia. Los pacientes entregaron las latas vacías para poder recibir la siguiente dosis de 2 semanas y así sucesivamente.

## 6.5. Descripción de evaluaciones.

A continuación se describirán las evaluaciones. En la tabla V se sintetiza en que tiempo se realizaron cada una. **(Ver anexo 5. plan de trabajo)**

### 6.5.1. Evaluación clínica:

La evaluación incluyó variables clínicas: signos y síntomas de toxicidad evaluados por el oncólogo médico. Los grados de toxicidad se evaluaron de acuerdo a los Criterios de la

Terminología Común para los Eventos Adversos (CTCAE) versión 3.0 del Instituto Nacional de Cancerología (**Ver anexo 6**).

### **6.5.2. Evaluación de nutrición:**

Los pacientes fueron valorados por el especialista en nutrición; se le realizó una valoración completa (los datos se recopilaron en el expediente anexo 7), que incluyó:

- Variables dietéticas: frecuencia de consumo de alimentos SNUT (Anexo 8), aplicación de cuestionarios con recordatorio de 24 horas.
- Variables antropométricas: peso, estatura, Bioimpedancia eléctrica: porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa libre de grasa. evaluación global subjetiva del estado de nutrición) (Anexo 9).

### **6.5.3. Evaluación de calidad de vida**

Se evaluó con la aplicación del cuestionario EORTC-QLQ-C30 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) Anexo 10, validado en versión español con población mexicana. Los puntajes de las escalas funcionales o sintomáticas y por cada pregunta fueron calculados por transformación lineal como se describe en la metodología de EORTC. Un puntaje de 100 representa la mejor calificación en Salud global y escalas funcionales, y la peor calificación en escalas sintomáticas.

### **6.5.4. Evaluación bioquímica:**

Se tomaron 2 tubos de muestra sanguínea (aproximadamente 10 ml), para medir valores de albúmina en suero, biometría hemática completa y TNF- $\alpha$  e IL-6.

Las concentraciones en el suero de TNF- $\alpha$  e IL-6 fueron obtenidos de suero del paciente. Para la muestra se extrajo un mínimo de 1.2 ml de sangre en un frasco con EDTA. La sangre se centrifugó a 2 000 rpm durante 10 minutos, posteriormente se extrajo el suero del paciente y este se almacenó a -70 °C hasta el momento del análisis. Las concentraciones plasmáticas de IL-6 y de TNF- $\alpha$  se determinaron siguiendo las instrucciones de *kit* de ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) Quantikine Human IL-6 y Quantikine TNF- $\alpha$  R & D Systems, Inc. Los ensayos se hicieron por duplicado en lector BIO-RAD Benchmark a 450 nm y los

resultados se graficaron para obtener las concentraciones de estas citocinas en cada paciente.

### 6.5.5. Evaluación de respuesta

La evaluación de respuesta fue realizada por un oncólogo médico independiente y cegado, utilizando los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) versión 1.1.<sup>161</sup> (Anexo 11). La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido entre el tiempo del inicio del tratamiento, hasta la fecha de progresión de la enfermedad, o la fecha última visita. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo de diagnóstico histopatológico hasta el día de muerte o la fecha de la última visita.

**Tabla V. de evaluaciones y actividades**

	Fase selección	Evaluación T0	Evaluación T1	Evaluación T2	Terminación
Criterios de elegibilidad	X				
Diagnóstico histopatológico	X				
Estadificación	X				
Antecedentes	X				
Consentimiento informado		X			
Entrega de suplemento grupo experimental		X	X		
Entrega de menús individualizados ambos grupos		X	X		
Peso actual		X	X	X	
Peso habitual		X			
Estatura		X	X	X	
Bioimpedancia eléctrica		X	X	X	
Evaluación global subjetiva		X	X	X	
Albúmina		X	X	X	
Biometría hemática complete		X	X	X	
TNF-alpha		X		X	
IL-6		X		X	
Evaluación de Toxicidad		X	X	X	
Sintomatología gastrointestinal			X	X	

Cuestionario de calidad de vida		X	X	X	
Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos SNUT		X	X	X	
Recordatorio de 24 hrs			X	X	
Entrega de diarios de consumo suplemento, grupo experimental			X	X	
Evaluación de respuesta					X
Supervivencia global/libre de progresión					X

## 7. Análisis estadístico:

### 7.1. Cálculo del tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó un estudio previo <sup>159</sup>, en el que se evaluó el estado de nutrición y toxicidad en primera línea de CPCNP con el mismo esquema de quimioterapia.

$$n = \frac{[(Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})]^2}{d^2} = 44 \text{ pacientes por grupo}$$

#### Donde:

n= tamaño de muestra por grupo

$Z_{\alpha}$  = 1.96 (riesgo=0.05, 2 colas)

$Z_{\beta}$  = 0.842 (poder estimado 80%)

d = diferencia esperada (20%)

$p_1$  = 0.35

$p_2$  = 0.15

p = 0.10

**Muestra ajustada a las pérdidas =  $n(1 / 1-R)$**

- n = número de sujetos sin pérdidas
- R = proporción esperada de pérdidas

$$n(1/1-0.15) = 51 \text{ pacientes por grupo}$$

## 7.2. Análisis de datos

Con fines descriptivos, las variables continuas se abreviaron como medias aritméticas, medianas y desviaciones estándar y las variables categóricas como proporciones e intervalos de confianza al 95%. Las comparaciones inferenciales se realizaron por medio de la prueba  $t$  de Student, la prueba de  $U$  de Mann-Whitney y la de Friedman, de acuerdo con la distribución de los datos determinado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. Las significancia estadística se determinó como un valor de  $p \leq 0.05$ . Las variables significativas y aquellas con una significancia limítrofe ( $p \leq 0.1$ ) fueron incluidas en el análisis multivariado de regresión logística. La supervivencia global y la sobrevida libre de progresión se evaluaron con la prueba de Kaplan-Meier y log Rank, así como riesgos proporcionales de Cox. El análisis estadístico para asociar datos clínicos con datos experimentales se realizaron con el paquete estadístico SPSS v17<sup>®</sup>.

## 8. Variables (ver definición conceptual y operacional en Anexo 12 )

### 8.1. Variables clínicas

- Estadio de la enfermedad
- Edad
- Sexo
- Calidad de vida (escalas funcionales, escalas sintomatológicas)
- Capacidad funcional
- Toxicidad hematológica
- Toxicidad no hematológica
- Respuesta
- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión

### 8.2. Variables bioquímicas

- Albúmina
- Cuenta total de linfocitos
- Hemoglobina
- Hematocrito
- Neutrófilos
- Plaquetas

### **8.2.1. Variables inflamatorias**

- Concentraciones de TNF- $\alpha$
- Concentraciones de IL-6
- Concentraciones de proteína C reactiva
- Índice N/L
- Índice P/L

### **8.3. Variables antropométricas**

- Peso
- IMC
- % de grasa corporal
- % de pérdida de peso en los últimos 6 meses
- % de pérdida de peso en las últimas 2 semanas
- % de peso habitual
- Masa libre de grasa (% y kg)
- Masa grasa (% y kg)
- Estado nutricio evaluado por EGS
- Ángulo de fase

### **8.4. Variables Dietéticas**

- Consumo energético
- Consumo de hidratos de carbono
- Consumo de proteínas
- Consumo de lípidos
- Consumo de suplemento/día

## **VII.Consideraciones éticas**

El protocolo se evaluó y fue aprobado por el Comité Científico y de Ética del INCAN No. Ref. INCAN/CC/330/09 CA171/CB/558/09y se registró en el Clinical Trials con el número NCT01048970, de manera que los resultados serán publicados, sean estos estadísticamente positivos o no. Los investigadores que participaron en el estudio declaran no tener conflicto de intereses. La empresa farmacéutica no dio ningún pago a los investigadores.

Se entrevistaron los pacientes con CPCNP de reciente diagnóstico que se identificaron como candidatos para recibir quimioterapia con cisplatino y paclitaxel, se les informó detalladamente en qué consistía el protocolo y los beneficios que esta investigación puede proporcionarles en cuanto a calidad de vida y protección de efectos adversos derivados de la quimioterapia. Se entregó una hoja de consentimiento informado. Se le dio información explícita del estudio y datos (teléfono y dirección) del investigador principal para dudas del protocolo.

### **7.1. Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio**

En caso de que a los pacientes se les presentaran efectos adversos por la intervención del estudio que ameritaran la salida del protocolo de manera voluntaria, se le proporcionaría estudios necesarios para evaluar la reversión de estos efectos y medicamentos y cuidados necesarios para esto último.

## **VIII. Resultados.**

En el análisis basal se incluyeron 119 pacientes, 46.2% masculinos y 53.8% femeninos; 40.3% de los pacientes fueron clasificados según la EGS en A (bien nutridos), 32.8% en B (desnutrición leve-moderada) y 26.9% en C (desnutrición severa) (Tabla 1). La mediana de albúmina en suero fue de 3.3 mg/dl (intervalo 1.7-4.5 mg/dl), de PCR de 3.9 mg/dl. TNF- $\alpha$  e IL-6  $18.4 \pm 31.7$  y  $21.15 \pm 6.4$  pg/ml respectivamente y la media de índice N/L fue de  $4.7 \pm 4.6$  y de P/L fue de  $231.2 \pm 162.3$ .

Tabla 1. Características basales de todos los pacientes (n=119).

<b>Variable</b>	<b>Promedio ± D.E. n (%)</b>
Edad (años)	60.5 ± 12.5
Sexo Masculino	55 (46.2)
Femenino	64 (53.8)
Fumadores	61 (51.3)
Consumo de alcohol	18(15.2)
Peso (kg)	62.4 ± 12.8
% pérdida de peso	8.4 ± 8.7
IMC	24.8 ± 4.5
Estadio IIIB	33 (27.7)
IV	86 (72.3)
EGS A	48 (40.3)
B	39 (32.8)
C	32 (26.9)
Ángulo de fase*	5.8 ± 1.8

IMC= índice de masa corporal  
 EGS= evaluación global subjetiva  
 D.E= desviación estándar  
 \*= mediana ± D.E.

## **Asociación de parámetros basales y calidad de vida y supervivencia.**

### **Calidad de vida**

Se observó una asociación significativa entre el estado nutricional A (bien nutrido) evaluado por EGS y las escalas del rol funcional y físico, así como en escalas sintomáticas como anorexia, disfagia, fatiga, diarrea. Otras variables del estado nutricional que se asociaron con la disminución de la CV en algunas escalas fueron: pérdida de peso ≤10%, ángulo de fase ≤ 5.8 e IMC ≤ 20. (Tabla 2 y Figura 1).



Tabla 2. Asociación entre variables de nutrición e inflamatorias basales y escalas de calidad de vida

	Escala global	Escala funcional	Escala física	Anorexia	Disfonía	Fatiga	Diarrea
<b>EGS A</b>	63.8 ± 28.3	<b>68 ± 33.9</b>	<b>75.2 ± 21.7</b>	<b>18.01 ± 27.5</b>	<b>19.3 ± 20.4</b>	<b>31.7 ± 21.9</b>	9.4 ± 18.3
<b>EGS B Y C</b>	55.5 ± 21.2	<b>48.3 ± 36.1</b>	<b>59.2 ± 28.6</b>	<b>52.5 ± 30.7</b>	<b>35.5 ± 29.4</b>	<b>47 ± 20.6</b>	15.5 ± 25.4
	p=0.070	<b>p=0.006</b>	<b>p=0.007</b>	<b>p&lt;.001</b>	<b>p=0.004</b>	<b>p=0.001</b>	p=0.244
<b>Pérdida de peso ≤10 %</b>	61.9 ± 26.3	56.8 ± 37.9	67.7 ± 28.2	<b>30.9 ± 31.9</b>	25.1 ± 26.1	37.8 ± 21.8	<b>8.4 ± 18</b>
<b>Pérdida de peso &gt; 10 %</b>	54.3 ± 21.8	58.6 ± 33.6	64.7 ± 24	<b>47.1 ± 35.2</b>	33.7 ± 27.6	43.6 ± 23.5	<b>20.7 ± 28</b>
	p=0.118	p=0.933	p=0.394	<b>p=0.032</b>	p=0.081	p=0.214	<b>p=0.010</b>
<b>IMC &lt; 20</b>	55.3 ± 22.8	52.9 ± 37.2	61.5 ± 25.9	40.5 ± 34.8	30.4 ± 28.6	<b>47.7 ± 23.2</b>	13.4 ± 22.7
<b>IMC ≥ 20</b>	62 ± 26.1	60.5 ± 35.7	70.1 ± 27	33.7 ± 33.2	26.6 ± 25.7	<b>34.6 ± 20.5</b>	12.2 ± 22.5
	p=0.106	p=0.261	p=0.075	p=0.350	p=0.580	<b>p=0.012</b>	p=0.697
<b>Ángulo de fase &gt;5.8 °</b>	58.7 ± 25.9	56.6 ± 40.4	67.0±29.9	<b>29.3 ± 28.8</b>	25.5 ± 26.6	40 ± 21.2	12.8 ± 23.9
<b>Ángulo de fase ≤5.8 °</b>	58.8 ± 24.5	59.4 ± 32.8	67.1 ± 23.9	<b>44.2 ± 38</b>	31.7 ± 28	38.8 ± 24.4	12.3 ± 20.5
	p=0.966	p=0.952	p=0.660	<b>p=0.080</b>	p=0.227	p=0.687	p=0.754

Continuación Tabla 1.

	<b>Escala global</b>	<b>Escala funcional</b>	<b>Escala física</b>	<b>Anorexia</b>	<b>Disfonía</b>	<b>Fatiga</b>	<b>Diarrea</b>
<b>IL-6 &gt; 18.4 pg/ml</b>	57.30 ± 27.5	61.9 ± 35.9	73.3 ± 25.0	32.4 ± 35.9	15.9 ± 17.2	33.0 ± 19.7	9.21 ± 14.9
<b>IL-6 ≤ 18.4 pg/ml</b>	58.62 ± 25.9	67.9 ± 33.1	73.5 ± 19.7	36.2 ± 37.8	22.0 ± 18.4	27.0 ± 19.3	15.0 ± 22.7
	p=0.211	p=0.612	p=0.753	p=0.803	p=0.386	p=0.398	p=0.509
<b>TNF-α &gt; 21.2 pg/ml</b>	60.6 ± 22.4	62.4 ± 37.9	74.8 ± 26.3	32.05 ± 33.26	17.83 ± 16.74	33.74 ± 21.0	8.81 ± 17.2
<b>TNF-α ≤ 21.2 pg/ml</b>	61.5 ± 27.3	72.0 ± 37.9	71.8 ± 22.0	34.6 ± 39.8	16.3 ± 19.0	29.3 ± 17.8	12.37 ± 16.3
	p=0.744	p=0.161	p=0.799	p=0.847	p=0.626	p= 0.709	p= 0.359

EGS= Evaluación Global Subjetiva A= bien nutrido B y C= desnutrido

IMC= índice de masa corporal

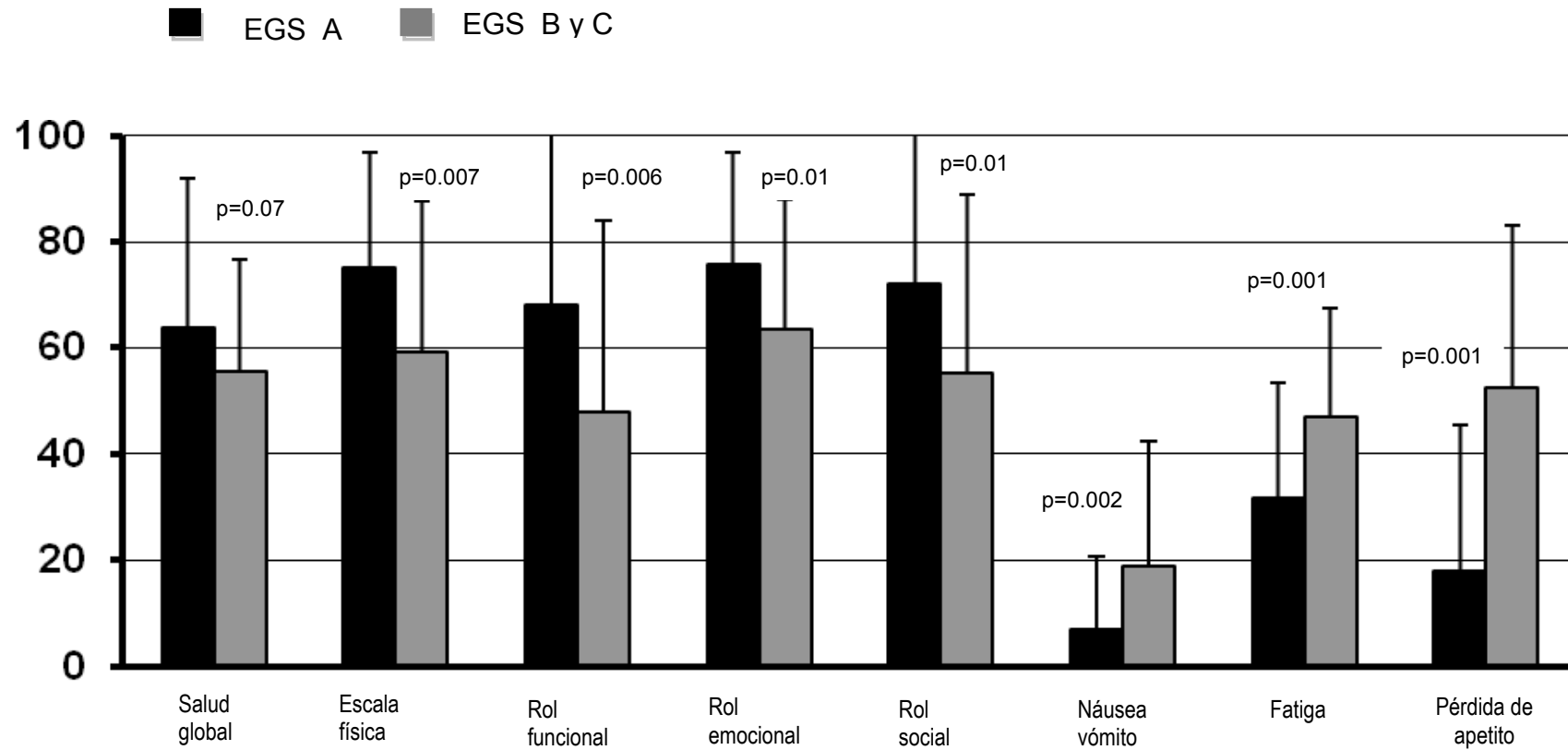
A.F= ángulo de fase

IL-6= interleucina 6

TNF-α= factor de necrosis tumoral alfa

pg/ml= picogramos/mililitro

Figura 1. Escalas de calidad de vida en pacientes bien nutridos (A) y desnutridos (B y C), evaluado por Evaluación Global Subjetiva (EGS).





**Asociación de parámetros basales y supervivencia**

La mediana de seguimiento fue de  $6\pm 5$  meses. En el análisis bivariado, el ECOG,  $IMC\leq 20$ , pérdida de peso  $\leq 10\%$ , ángulo de fase  $\leq 5.8^\circ$ , albúmina  $\leq 3.5$  mg/dl y desnutrición evaluada por EGS; y los parámetros inflamatorios:  $PLR\leq 150$ ,  $IL-6 > 18.4$  pg/ml y  $PCR > 3.9$  mg/dl se asociaron significativamente con menor supervivencia global (Tabla 2), sin embargo, en el análisis multivariado, sólo las variables que mostraron independencia fueron: ECOG (HR, 2.7; IC 95% 1.5-4.7;  $p=0.001$ ), desnutrición (HR 2.7; (IC95% 1.3-15.5;  $p=0.005$ ) y ángulo de fase (HR 3.02 (IC95% 1.2-7.11;  $p=0.0011$ ) Figura 2 y 3.

Tabla 2. Análisis de supervivencia global bivariado y multivariado por características basales

Variable	Análisis Bivariado SG meses RR (IC95%)	P	Análisis multivariado RR (IC 95% )	P	Coefficiente de regresión
Sexo	Masculino	11.7 (9.4–14.0)	0.86		
	Femenino	14.6 (11.9–17.2)	1		
Edad	<60 años	17 (11.7–22.2)	0.30		
	≥60 años	13 (8.2–17.7)	5		
ECOG	0-1	<b>17.4 (13.02-21.6)</b>	<b>0.0</b>	<b>2.7 (1.57–4.7)</b>	<b>0.001</b>
	2	<b>9.1 (4.8 – 13.3)</b>	<b>02</b>		<b>0.996</b>
Estadio	IIIB	17 (9.8–24.1)	0.44		
	IV	14 (9.9–18.0)	0		
IMC	≤20	5.0 (2.0– 7.9)	<0.0	1.3 (0.63–2.8)	0.455
	>20	15.0 (10.5–19.4)	01		
Pérdida peso	≤10%	9.0 (4.6–13.3)	0.00	0.79 (0.30–2.0)	0.626
	>10%	15.0 (11.5–18.4)	1		
EGS	Bien nutrido	<b>17.0 (12.0–21.9)</b>	<b>0.0</b>	<b>2.7 (1.3–5.5)</b>	<b>0.005</b>
	Desnutrición	<b>9 (4.9–13.0)</b>	<b>01</b>		<b>1.107</b>
Ángulo fase	≤5.8°	<b>11 (5.9–16.0)</b>	<b>0.0</b>	<b>3.02 (1.2–7.11)</b>	<b>0.011</b>
	>5.8°	<b>17 (12.1–21.0)</b>	<b>09</b>		<b>1.010</b>
Albumina	≤3.5 mg/dl	10.5 (8.4–12.7)	<0.0	0.61 (0.29–1.28)	0.195
	>3.5 mg/dl	17.7 (15.4–20.1)	01		
PLR	>150	11 (4.5–17.4)	0.03	1.16 (0.52–2.5)	0.712
	≤150	17 (12.1–21.8)	2		
NLR	>5	11 (7.5–14.4)	0.10		
	≤5	15 (11.1–18.8)	3		
PCR	>3.9 mg/dl	(2.9 –6.2)	0.00		
	≤3.9 mg/dl	(11.0–15.11)	1		
IL-6	≤18.4 pg/ml	<b>14.1 (12.6 -22.2)</b>	<b>0.0</b>	<b>2.3 (0.86-6.1)</b>	0.98
	>18.4 pg/ml	<b>11.1 (5.5 - 12.6)</b>	<b>5</b>		
TNF	≤ 21.2 pg/ml	6.8 (4.6 – 9.11)	0.22		
	> 21.2 pg/ml	7.7 (5.81 - 9.56)	1		

IMC= índice de masa corporal  
EGS= evaluación global subjetiva  
PLR= índice plaquetas linfocitos

PCR= proteína C reactiva  
IL-6= interleucina 6  
TNF-α= factor de necrosis tumoral alfa

NLR= índice neutrófilos linfocitos

Figura 2. Supervivencia global de pacientes bien nutridos (A) vs desnutrición (BC) basales, medido por la Evaluación Global Subjetiva.

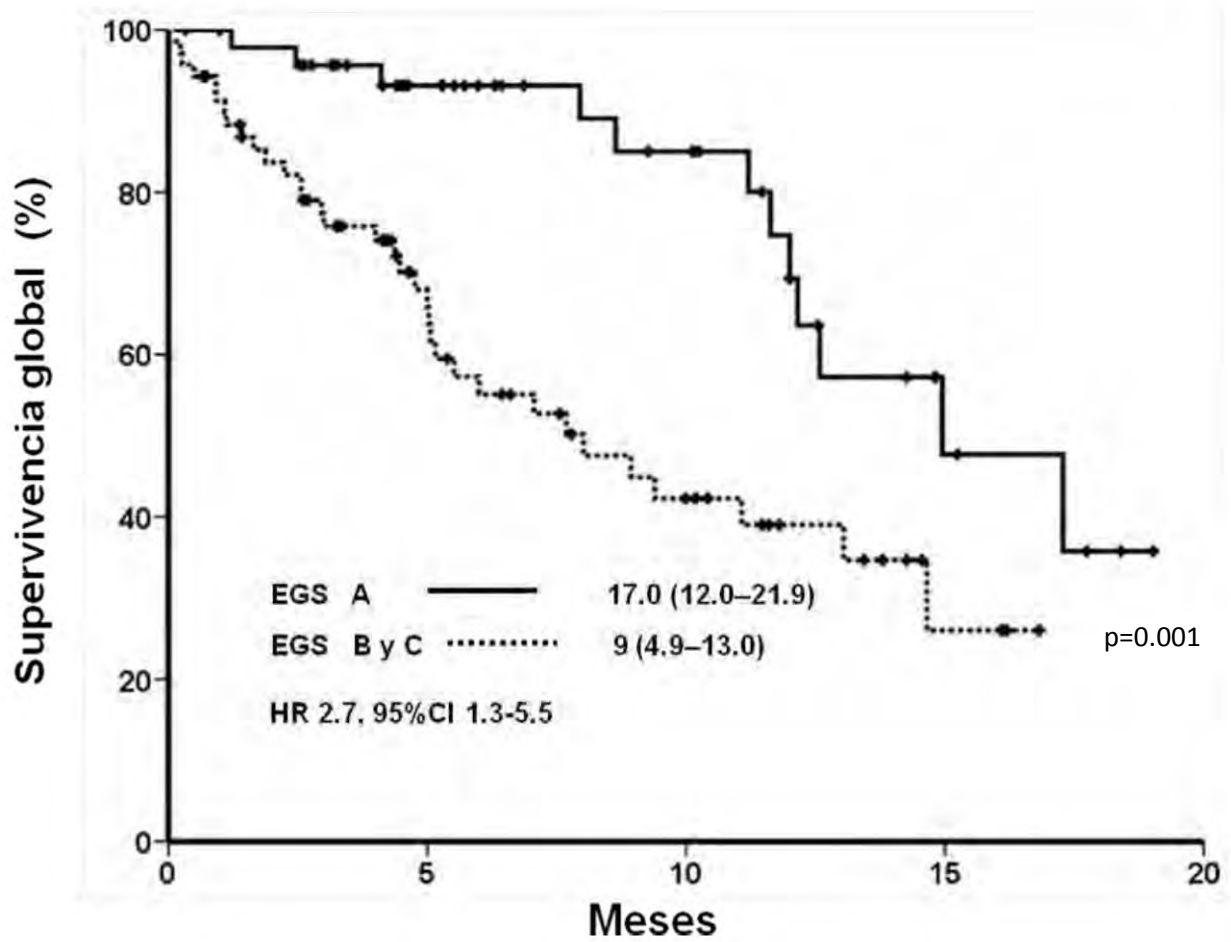
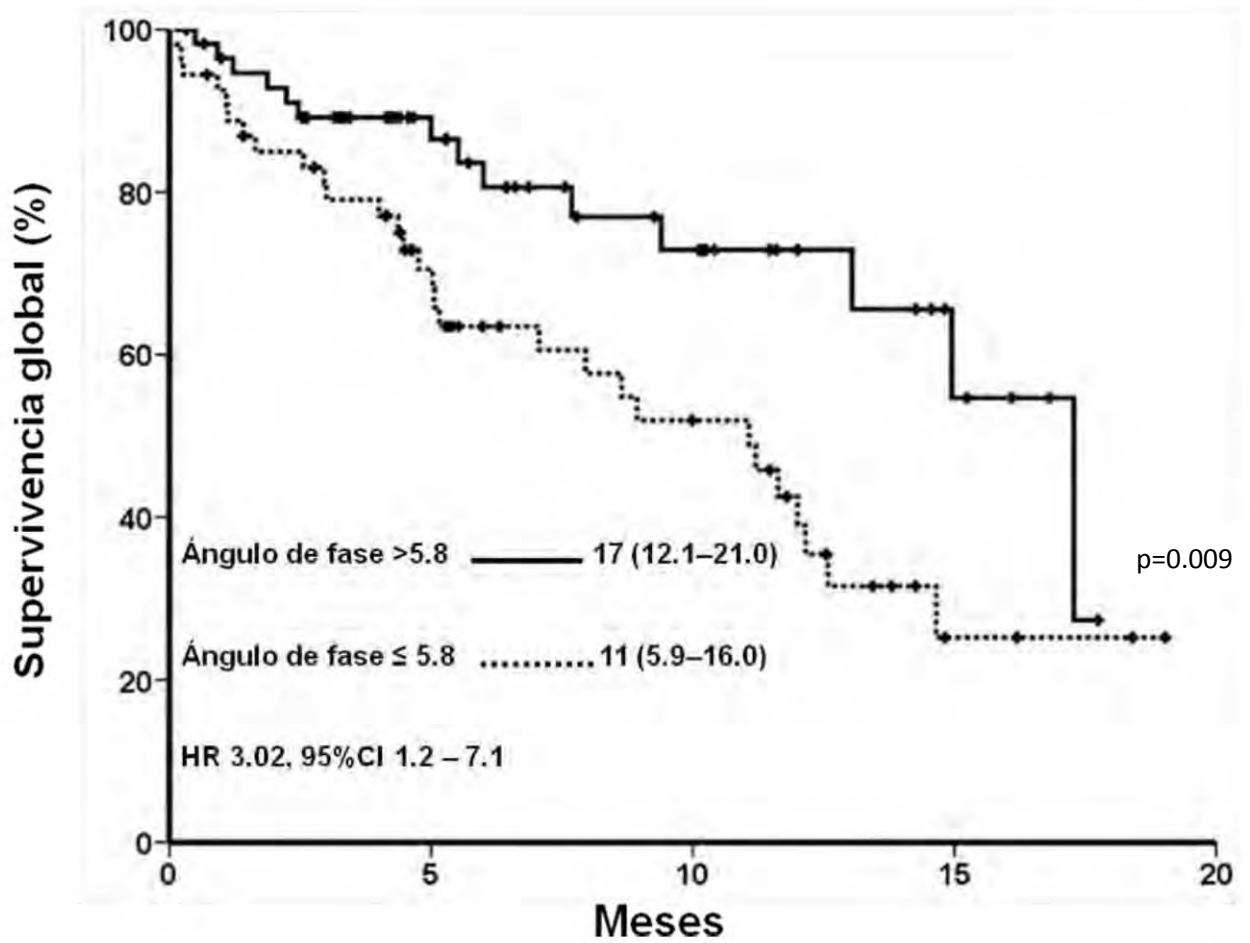


Figura 3. Supervivencia global de pacientes con ángulo de fase basal mayor y menor a la media ( $5.8^\circ$ )

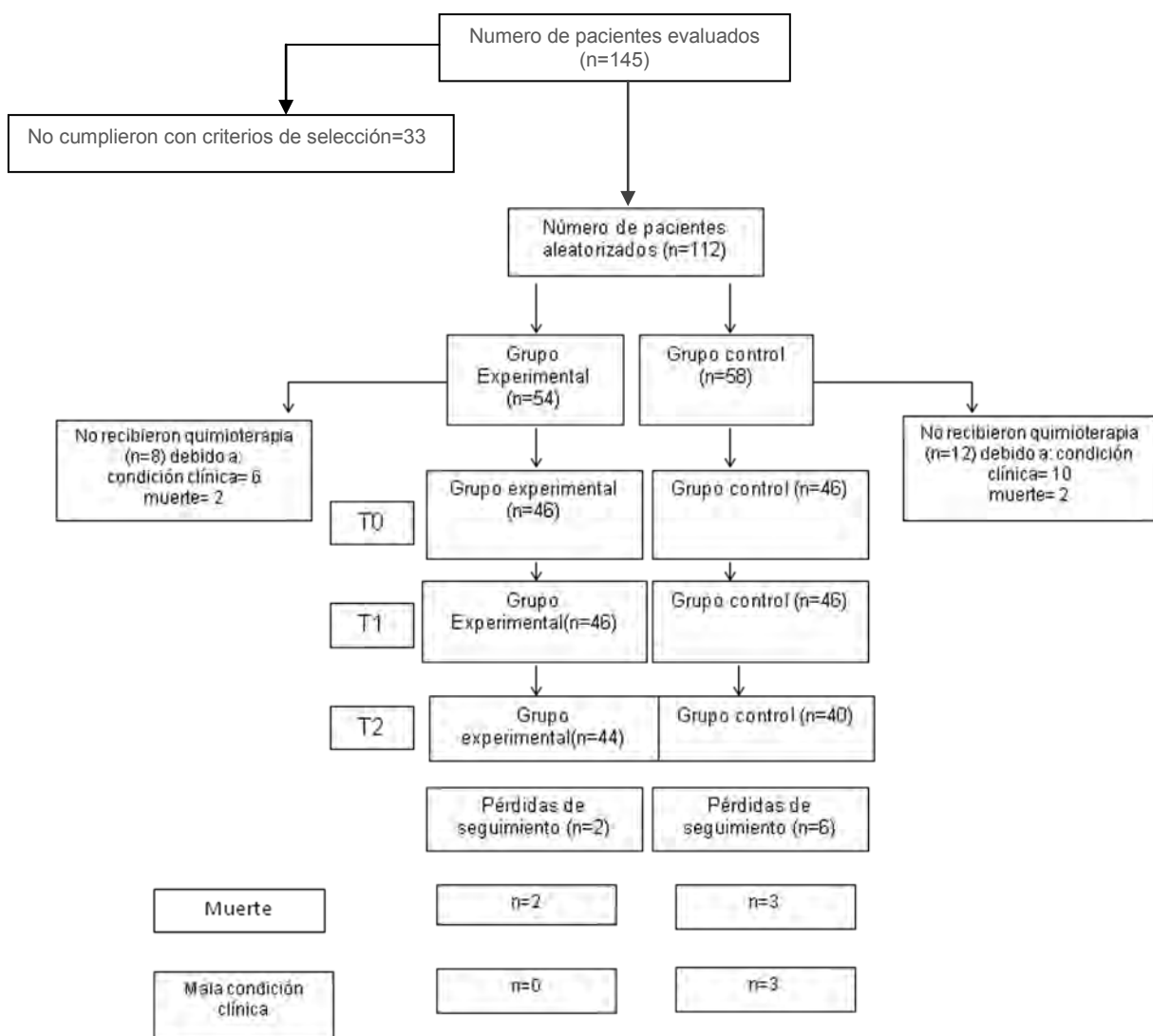




## Resultados Ensayo clínico. Diferencias entre tiempo y entre grupos.

En el diagrama de Consort (Figura 4) se puede observar que se invitaron a participar 145 pacientes, de los cuales 33 no fueron incluidos por no cubrir los criterios de selección, quedando 112 sujetos, de los cuales, 20 se perdieron en el seguimiento debido a empeoramiento de las condiciones clínicas o muerte antes de completar su 2do ciclo de quimioterapia.

Figura 4. Diagrama de Consort



### Características basales

En total, se estudiaron 92 pacientes; 43 hombres y 49 mujeres. Se aleatorizaron al grupo control 46 pacientes y al grupo experimental 46 pacientes. Las características basales se muestran en la tabla 3, con una media de edad de  $61 \pm 12.4$  y  $58.8 \pm 14$  años, IMC de  $25.24 \pm 4.20$  y  $24.18 \pm 3.84$  en el grupo control y experimental respectivamente. En el grupo control 21 pacientes y en el experimental 23 pacientes se clasificaron en desnutridos (B y C por EGS); el consumo de energía, proteínas, HC y lípidos, variables bioquímicas e inflamatorias fue similar entre grupos, sin observarse diferencias significativas en los parámetros basales (Tabla 3).

Tabla 3. Características basales (T0), grupo control y grupo experimental

	Control n=46 (%) media $\pm$ DE	Experimental n=46 (%) media $\pm$ DE	p
Sexo Masculino	23 (50)	20 (43.5)	0.532
Femenino	23 (50)	26 (56.5)	
Estadio III	11 (23.9)	9 (19.5)	0.500
IV	35 (76.0)	37 (80.4)	
Fumadores	34 (52.1)	23 (50)	0.829
ECOG 0	6 (13)	14 (30.4)	0.823
1	33 (71.7)	16 (34.8)	
2	7 (15.2)	16 (34.8)	
EGS A	25 (54.3)	23 (50.0)	0.722
B	9 (19.6)	12 (26.7)	
C	12 (26.1)	11 (24.4)	
Edad (años)	$61.0 \pm 12.4$	$58.8 \pm 14.0$	0.470
Peso (kg)	$64.71 \pm 13.7$	$60.42 \pm 11.3$	0.125
IMC	$25.24 \pm 4.2$	$24.18 \pm 3.8$	0.209
% pérdida de peso	$6.08 (-31\% - 14\%)*$	$7.40 (-32\% - 10\%)*$	0.362
% Masa grasa	$33.69 \pm 10.9$	$36.81 \pm 8.9$	0.211
% Masa libre de grasa	$65.13 \pm 10.7$	$60.42 \pm 12.6$	0.148
Ángulo de fase	$7.99 \pm 7.2$	$6.89 \pm 3.4$	0.715
Energía (kcal/día)	$1998.20 \pm 954.4$	$1643.25 \pm 773.5$	0.372
Proteínas (g/día)	$69.50 \pm 32.09$	$62.18 \pm 31.67$	0.749
Lípidos (g/día)	$66.01 \pm 32.92$	$62.79 \pm 32.95$	0.972
HC (g/día)	$292.49 \pm 164.93$	$213.58 \pm 105.30$	0.079
Albúmina (mg/dl)	$3.46 \pm 0.5$	$3.28 \pm 0.5$	0.271

PCR (mg/dl)	3.73 ± 4.7	3.22 ± 4.6	0.523
IL-6 (pg/ml)	5.86 (1.08-63)*	5.53 (0.7-65.2)*	0.240
TNF-α (pg/ml)	67.03 ± 61.6	69.81 ± 56.5	0.464
Hemoglobina (g/dl)	13.84 ± 2.2	13.25 ± 1.8	0.191
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	271.0 (56-852)*	295.0 (106-704)*	0.692
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	8.88 ± 3.6	8.37 ± 2.7	0.709
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	1.79 ± 0.7	1.74 ± 0.9	0.873
Neutrofilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	5.52 ± 3.2	5.81 ± 2.6	1.0

IMC= índice de masa corporal  
 EGS= evaluación global subjetiva  
 HC= hidratos de carbono  
 \*Mediana (mínimo-máximo)

PCR= proteína C reactiva  
 IL-6= interleucina 6  
 TNF-α= factor de necrosis tumoral alfa

g= gramos  
 μL= microlitro  
 dl= decilitro

### Variables antropométricas y bioquímicas.

En las tablas 4, 5 y 6 se muestran las diferencias antropométricas y bioquímicas entre los tiempos T0, T1 y T2, y las diferencias entre grupos. En la composición corporal se observó diferencia significativa de disminución de peso entre T0 y T2 (64.7 vs 62.55 kg,  $p < 0.001$ ) e IMC (25.2 vs 24.4;  $p < 0.001$ ) en el grupo control, no así en el grupo experimental, siendo ambas significativas entre grupos ( $p = 0.014$  y  $p = 0.011$ , respectivamente). En la masa libre de grasa, se puede observar disminución de 1.81 kg en el grupo control y aumento de 1.61 kg en el grupo experimental entre el T0 y T2 ( $p = 0.017$ ), Tabla 6. No hubo diferencias significativas en los valores de biometría hemática en ninguno de los grupos.

Tabla 4. Variables antropométricas y bioquímicas, grupo control y grupo experimental. Diferencias entre T0 y T1

		Control	Experimental	P*
Peso (kg)	T0	64.71 ± 13.7	60.42 ± 11.5	0.116
	T1	63.16 ± 13.7	59.83 ± 11.4	
	Diferencia	-1.55±2.96	-0.59±2.78	
	P	0.001	0.163	
IMC	T0	25.24 ± 4.2	24.18 ± 3.9	0.06
	T1	23.52 ± 6.5	23.96 ± 3.9	
	Diferencia	-1.72±5.63	-0.22±1.13	
	P	0.033	0.184	
% pérdida de peso	T0	7.08 ± 9.90	8.85 ± 8.45	0.120
	T1	10.86 ± 14.4	9.66 ± 8.6	
	Diferencia	3.78±13.01	0.81±4.53	
	P	0.036	0.197	
% masa grasa	T0	33.69 ± 10.8	36.81 ± 8.7	0.533
	T1	33.07 ± 9.8	35.92 ± 10.0	
	Diferencia	-0.62±10.3	-0.89±5.53	
	P	0.885	0.352	
Kg masa libre de grasa	T0	43.26 ± 14.21	37.97 ± 10.80	0.017
	T1	41.32 ± 12.42	39.14 ± 11.50	
	Diferencia	-1.73 ± 6.57	1.16 ± 3.82	
	P	0.118	0.07	
Ángulo de fase	T0	7.99 ± 7.2	6.89 ± 3.4	0.118
	T1	8.37 ± 4.4	7.57 ± 5.07	
	Diferencia	0.38±5.5	0.68±5.97	
	P	0.940	0.420	
Albúmina (mg/dl)	T0	3.42 ± 0.5	3.28 ± 0.52	0.06
	T1	3.33 ± 0.5	3.38 ± 0.4	
	Diferencia	-0.09±0.36	0.10±0.37	
	P	0.06	0.124	
Hemoglobina (g/dl)	T0	13.84 ± 2.22	13.24 ± 1.5	0.576
	T1	13.08 ± 1.9	12.66 ± 1.4	
	Diferencia	-0.76±1.77	-0.58±1.98	
	P	0.003	0.053	
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	8.88 ± 2.8	8.37 ± 2.6	0.243
	T1	6.66 ± 3.5	7.62 ± 2.7	
	Diferencia	-2.22±3.97	-0.75±2.67	
	P	0.001	0.04	
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	1.79 ± 0.7	1.74 ± 0.9	0.04
	T1	1.38 ± 0.7	1.90 ± 1.0	
	Diferencia	-0.41±0.73	0.16±2.59	
	P	<0.001	0.206	
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	298.93 ± 150.2	310.53 ± 111.0	0.287
	T1	280.24 ± 112.5	329.11 ± 151.6	
	Diferencia	-18.69±130.9	18.58±138.5	
	P	0.582	0.421	
Neutrofilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	5.52 ± 3.2	5.81 ± 2.6	0.753
	T1	4.53 ± 3.3	5.18 ± 2.9	
	Diferencia	-0.99±1.46	-0.63±1.87	
	P	0.563	0.436	

p\* = diferencias entre grupos

Tabla 5. Variables antropométricas y bioquímicas grupo control y grupo experimental. Diferencias entre T1 y T2

		Control	Experimental	P*
Peso (kg)	T1	63.14 ± 13.7	59.83 ± 11.3	<b>0.035</b>
	T2	62.55 ± 14.6	60.09 ± 11.8	
	Diferencia	-0.59±2.0	0.26±1.8	
	P	<b>0.045</b>	0.354	
IMC	T1	23.52 ± 6.5	23.95 ± 3.9	0.357
	T2	24.43 ± 4.4	24.03 ± 4.1	
	Diferencia	-0.91±5.9	0.10±0.77	
	P	0.285	0.395	
% pérdida de peso	T1	10.86 ± 14.4	9.66 ± 8.6	0.733
	T2	9.85 ± 11.8	9.39 ± 8.6	
	Diferencia	-1.0±13.8	-0.27±2.86	
	P	0.641	0.543	
% Masa grasa	T1	33.07 ± 9.7	34.77 ± 10.6	0.683
	T2	33.51 ± 7.3	36.02 ± 10.45	
	Diferencia	0.44±8.80	1.24±5.61	
	P	0.797	0.243	
Kg masa libre de grasa	T1	42.04 ± 12.54	38.45 ± 10.59	0.914
	T2	41.70 ± 12.80	38.24 ± 9.78	
	Diferencia	-0.33 ± 5.29	-0.20 ± 4.42	
	P	0.721	0.791	
Ángulo de fase	T1	8.37 ± 4.5	7.57 ± 5.0	0.784
	T2	6.94 ± 8.18	6.98 ± 4.82	
	Diferencia	0.57±5.5	-0.2±7.07	
	P	0.557	0.640	
Albúmina (mg/dl)	T1	3.36 ± 0.5	3.38 ± 0.5	0.854
	T2	3.34 ± 0.6	3.43 ± 0.5	
	Diferencia	0.018±40	0.05±0.36	
	P	0.780	0.965	
Hemoglobina (mg/dl)	T1	13.08 ± 2.22	12.66 ± 1.4	0.504
	T2	12.73 ± 1.9	12.2 ± 1.7	
	Diferencia	-0.34±1.50	-0.56±1.49	
	P	0.147	0.018	
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T1	6.67 ± 3.5	7.62 ± 2.7	<b>0.023</b>
	T2	6.92 ± 4.3	6.71 ± 3.4	
	Diferencia	0.52±4.0	-1.30±3.15	
	P	0.410	<b>0.010</b>	
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T1	1.38 ± 0.60	1.90 ± 1.0	0.141
	T2	1.53 ± 1.1	1.73 ± 0.9	
	Diferencia	0.14±1.05	1.13±8.24	
	P	0.393	0.377	
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	T1	298.93 ± 150.2	310.53 ± 111.5	0.141
	T2	276.5 ± 123.3	292.86 ± 159.9	
	Diferencia	-13.82±97.8	-44.24±89.6	
	P	0.371	0.02	
Neutrofilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T1	4.53 ± 3.2	5.18 ± 2.9	0.759
	T2	4.91 ± 3.8	4.83 ± 5.0	
	Diferencia	0.38±3.41	-0.35±4.53	
	P	0.327	0.421	

p\* = diferencias entre grupos

Tabla 6. Variables antropométricas y bioquímicas grupo control y grupo experimental . Diferencias entre T0 y T2

		Control	Experimental	p*
Peso (kg)	T0	64.71 ± 13.6	60.42 ± 11.5	<b>0.014</b>
	T2	62.55 ± 14.5	60.09 ± 11.8	
	Diferencia	-2.15±3.84	-0.33±3.05	
	P	<b>&lt;0.001</b>	0.523	
IMC	T0	25.24 ± 6.5	24.18 ± 3.93	<b>0.011</b>
	T2	24.43 ± 4.4	24.03 ± 4.0	
	Diferencia	-0.81±1.56	-0.15±1.23	
	P	<b>&lt;0.001</b>	0.542	
% pérdida de peso	T0	7.08 ± 9.2	8.85 ± 8.6	0.733
	T2	9.85 ± 11.8	9.39 ± 8.6	
	Diferencia	2.77±5.8	0.54±4.93	
	P	<b>0.002</b>	0.325	
% Masa grasa	T0	33.69 ± 10.9	36.81 ± 8.7	0.296
	T2	33.07 ± 9.7	35.92 ± 9.9	
	Diferencia	0.62±78.7	-0.89±5.66	
	P	0.322	0.145	
Kg masa libre de grasa	T0	43.83 ± 13.79	36.19 ± 9.5	<b>0.017</b>
	T2	42.02 ± 12.29	37.80 ± 9.76	
	Diferencia	-1.81 ± 6.33	1.61 ± 5.54	
	P	0.094	0.104	
Ángulo de fase	T0	7.99 ± 7.1	6.89 ± 3.40	0.488
	T2	6.94 ± 8.1	6.98 ± 4.7	
	Diferencia	-1.05±6.5	0.1±5.58	
	P	0.932	0.450	
Albumina (mg/dl)	T0	3.42 ± 0.5	3.38 ± 0.53	0.07
	T2	3.34 ± 0.6	3.43 ± 0.5	
	Diferencia	-0.10±0.43	0.05±0.47	
	P	0.128	0.508	
Hemoglobina (mg/dl)	T0	13.84 ± 2.2	13.24 ± 1.8	0.968
	T2	12.73 ± 1.9	12.20 ± 1.7	
	Diferencia	-1.11±1.7	-1.04±1.67	
	P	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	8.88 ± 2.9	8.37 ± 2.5	0.567
	T2	6.92 ± 4.2	6.71 ± 3.4	
	Diferencia	-1.96±4.11	-1.66±3.34	
	P	<b>0.041</b>	<b>&lt;0.001</b>	
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	1.79 ± 0.7	1.74 ± 0.9	0.143
	T2	1.38 ± 1.1	1.90 ± 0.9	
	Diferencia	-0.41±0.85	0.16±8.24	
	P	<b>0.017</b>	0.352	
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	298.79 ± 149.9	310.53 ± 111.6	0.432
	T2	276.56 ± 122.5	292.86 ± 159.8	
	Diferencia	-22.23	-17.67	
	P	0.249	0.277	
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	T0	5.52 ± 3.2	5.82 ± 2.6	0.569
	T2	4.91 ± 3.8	4.83 ± 5.0	
	Diferencia	-0.61±2.54	-0.99±3.02	
	P	0.436	0.385	

p\* = diferencias entre grupos

**Consumo dietético**

En cuanto al consumo dietético, cuando consideramos únicamente el consumo de la dieta, se puede observar una disminución significativa (-12 g/día) en el consumo de proteínas en el grupo control entre T0 y T2 ( $p=0.04$ ) y una disminución con tendencia a la significancia del consumo energético promedio (-343.8 kcal/día,  $p=0.08$ ) en el grupo control, en cambio, en el grupo experimental no hubo disminución de consumo energético ni de sus fuentes entre los tiempos (Tabla 7 y Figura 4).

Tomando en cuenta el consumo nutrimental incluyendo el suplemento alimenticio, se pueden observar un aumento significativo entre el T0 y T2 en el consumo promedio energético del grupo experimental (+551.9 kcal), protéico (+25.6 g/día) y de hidratos de carbono (+83.84 g/día), todos con  $p \leq 0.001$ , siendo estadísticamente significativa la diferencia con el grupo control ( $p < 0.001$  en energía y proteínas,  $p=0.003$  en HC y  $p=0.04$  en lípidos). (Tabla 7 y Figura 5).

Tabla 7. Evaluación de consumo dietético, grupo control y grupo experimental , diferencias T0 y T2, prueba de Friedman

		Control	Δ	Experimental diet consumption	Δ	p+	Experimental diet+prosure*	Δ	p*
<b>Energía kcal/día</b>	<b>T0</b>	1998.20 ± 954.38	-315.46¥	1643.25 ± 773.48	71.82¥		1643.25 ± 773.48	540.68¥	
	<b>T1</b>	1682.74 ± 818.31	-28.35^	1715.07 ± 899.54	0.54^		2183.93 ± 962.90	11.25^	
	<b>T2</b>	1654.39 ± 607.61	-343.8j	1715.61 ± 749.61	72.4 j	0.092 j	2195.18 ± 661.08	551.9 j	<b>&lt;0.001 j</b>
	<b>p</b>	0.08		0.597			<b>&lt;0.001</b>		
<b>Proteínas (gr/día)</b>	<b>T0</b>	69.50 ± 32.09	-11.81¥	62.18 ± 31.67	-2.69¥		62.18 ± 31.67	22.86¥	
	<b>T1</b>	57.69 ± 32.39	-0.2^	59.49 ± 28.59	2.99^		85.04 ± 33.11	2.76^	
	<b>T2</b>	57.49 ± 29.65	-12.0 j	62.48 ± 48.02	0.3 j	0.180 j	87.80 ± 24.15	25.6 j	<b>&lt;0.001 j</b>
	<b>p</b>	<b>0.04</b>		0.657			<b>&lt;0.001</b>		
<b>HC (gr/día)</b>	<b>T0</b>	292.49 ± 164.93	-52.42¥	213.58 ± 105.30	18.12¥		213.58 ± 105.30	86.15¥	
	<b>T1</b>	240.07 ± 125.46	-5.03^	231.79 ± 141.95	-13.81^		299.73 ± 146.07	-2.28^	
	<b>T2</b>	235.04 ± 109.61	-54.5 j	217.98 ± 97.62	4.4 j	0.124 j	297.42 ± 89.05	83.84 j	<b>0.003 j</b>
	<b>p</b>	0.253		0.879			<b>0.001</b>		
<b>Lípidos (gr/día)</b>	<b>T0</b>	66.01 ± 32.92	-12.21¥	62.79 ± 32.95	0.35¥		62.79 ± 32.95	10.29¥	
	<b>T1</b>	53.80 ± 27.35	0.84^	63.14 ± 37.18	5.64^		73.08 ± 40.22	1.06^	
	<b>T2</b>	54.64 ± 25.69	-11.37 j	68.78 ± 47.79	5.99 j	0.152 j	74.14 ± 33.74	11.3 j	<b>0.04 j</b>
	<b>p</b>	0.354		0.303			0.254		

Kcal= kilocalorías

HC= hidratos de carbono

g/día = gramos por día

¥ diferencia entre T0 y T1

^ diferencia entre T2 y T1

j diferencia entre T0 y T2.

Δ= diferencia

p+= p entre grupo control y grupo experimental, solo consume dietético (sin tomar en cuenta el suplemento)

\* Consumo nutrimental promedio (g/día) más consumo/día de suplemento /295 kcal, 6.1 g lípidos, 44 g HC, 16 g de proteína cada lata)

p\*= p de la diferencia entre grupos control y experimental (dieta +suplemento oral)



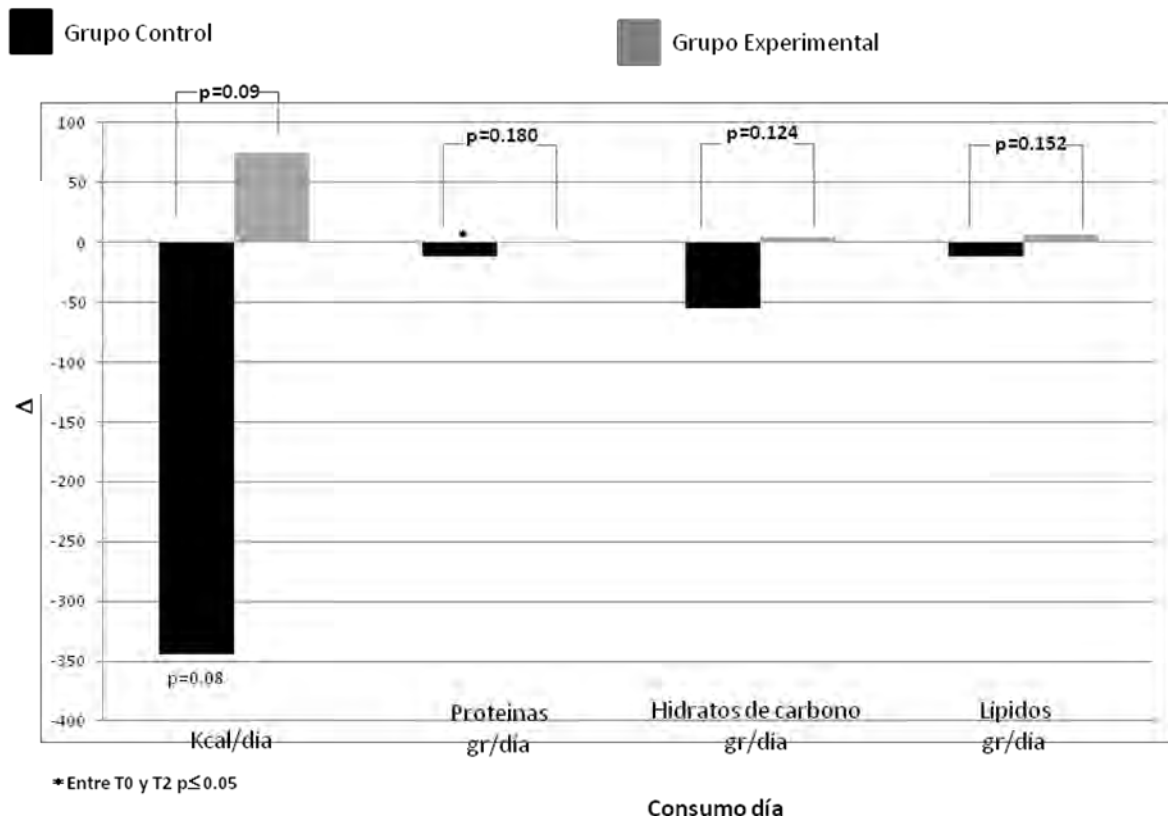
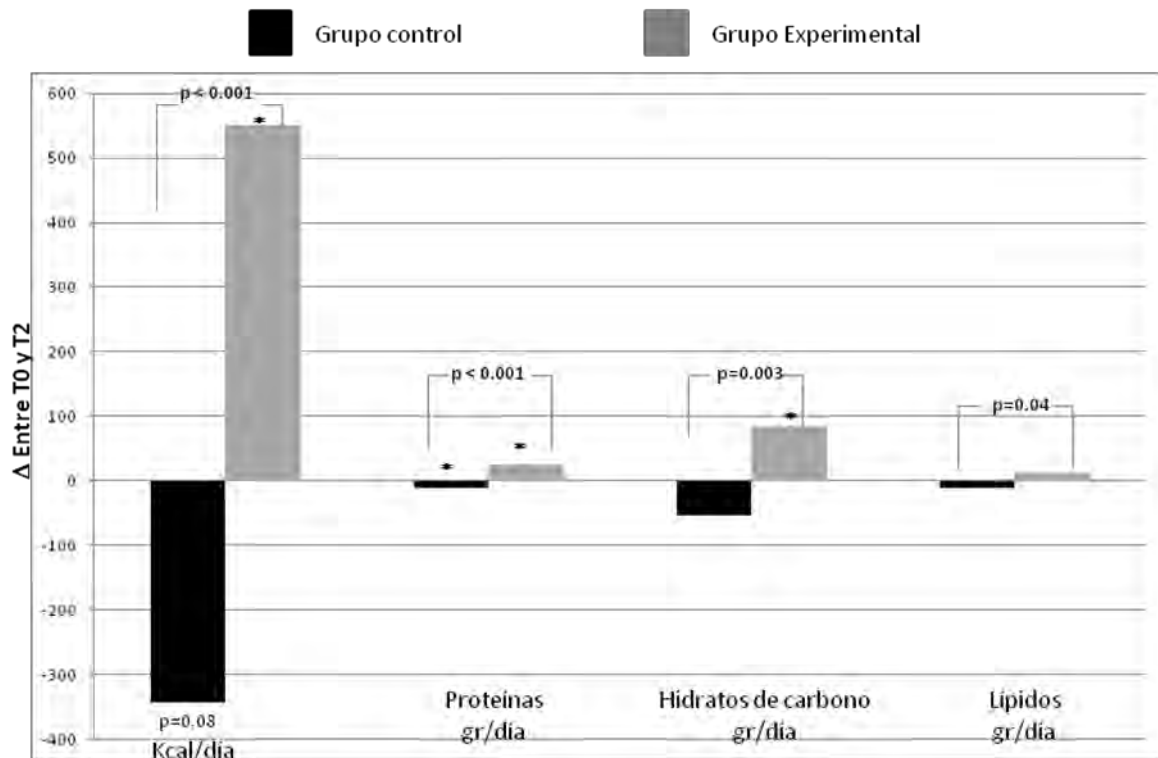
Figura 4. Cambio en consumo dietético **sin suplemento oral** entre grupo control y experimental

Figura 5. Cambio en consumo dietético **incluyendo** el suplemento oral entre grupo control y experimental



Δ= diferencia

### Calidad de vida

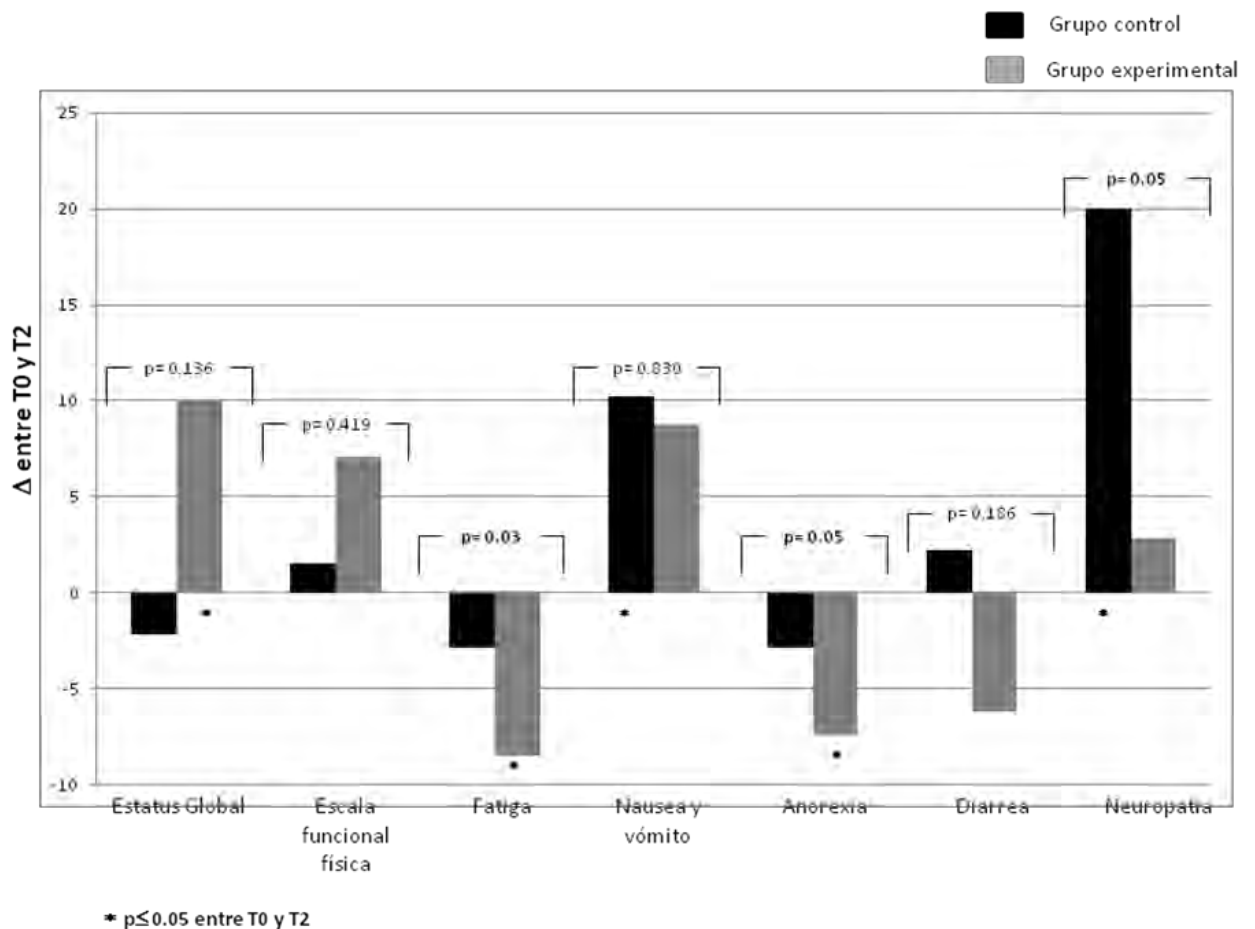
En cuanto a la calidad de vida (Tabla 8 y Figura 6), se encontró un aumento significativo entre T0 y T2 ( $p=0.021$ ) en la escala global en el grupo experimental, así como una disminución en las escalas de fatiga ( $p=0.05$ ), anorexia ( $p=0.037$ ). En el grupo control, se observa un aumento significativo en la escala de náusea y vómito ( $p=0.02$ ) y neuropatía ( $p=0.004$ ).

Tabla 8. Evaluación de la calidad de vida por cuestionario EORTC QLQ-C30 diferencias T0, T1 y T2, entre grupos.

		Control	Experimental	p
<b>Estatus global</b>	<b>T0</b>	62.5±23.15	54.27±28.91	0.136
	<b>T1</b>	56.1±23.08	61.81±18.50	
	<b>T2</b>	56.5±26.36	65.36±23.16	
	<b>P</b>	0.209	<b>0.021</b>	
<b>Escalas funcionales</b>				
<b>Física</b>	<b>T0</b>	74.04±23.41	64.48±31.11	0.419
	<b>T1</b>	67.55±29.23	66.91±25.86	
	<b>T2</b>	72.25±27.71	72.54±22.73	
	<b>P</b>	0.802	0.507	
<b>Escalas sintomáticas</b>				
<b>Fatiga</b>	<b>T0</b>	35.86±21.69	42.71±24.31	<b>0.037</b>
	<b>T1</b>	38.49±27.23	39.87±20.48	
	<b>T2</b>	34.67±20.91	32.34±24.27	
	<b>P</b>	0.772	<b>0.05</b>	
<b>Náusea y vómito</b>	<b>T0</b>	8.23±14.97	19.50±23.25	0.830
	<b>T1</b>	28.00±69.59	33.00±24.92	
	<b>T2</b>	19.58±21.09	27.90±30.64	
	<b>P</b>	<b>0.02</b>	0.103	
<b>Anorexia</b>	<b>T0</b>	36.79±34.85	41.52±34.50	<b>0.05</b>
	<b>T1</b>	39.28±34.58	27.28±25.59	
	<b>T2</b>	28.21±30.15	34.92±31.34	
	<b>P</b>	0.454	<b>0.05</b>	
<b>Estreñimiento</b>	<b>T0</b>	20.9±23.04	34.75±35.24	0.939
	<b>T1</b>	29.44±29.63	24.09±31.39	
	<b>T2</b>	12.45±21.0	26.03±27.14	
	<b>P</b>	0.068	0.1512	
<b>Diarrea</b>	<b>T0</b>	6.11±13.06	20.03±27.37	0.186
	<b>T1</b>	14.71±24.92	19.21±26.50	
	<b>T2</b>	8.55±14.73	12.00±12.10	
	<b>P</b>	0.320	0.438	
<b>Neuropatía</b>	<b>T0</b>	11.73±22.96	19.86±29.70	<b>0.05</b>
	<b>T1</b>	20.54±16.87	22.03±27.95	
	<b>T2</b>	31.82±30.39	20.93±25.34	
	<b>P</b>	<b>0.004</b>	0.951	

Prueba de Friedman

Figura 6. Calidad de vida; diferencias entre grupo control y experimental, T0 y T2.



### Variables inflamatorias

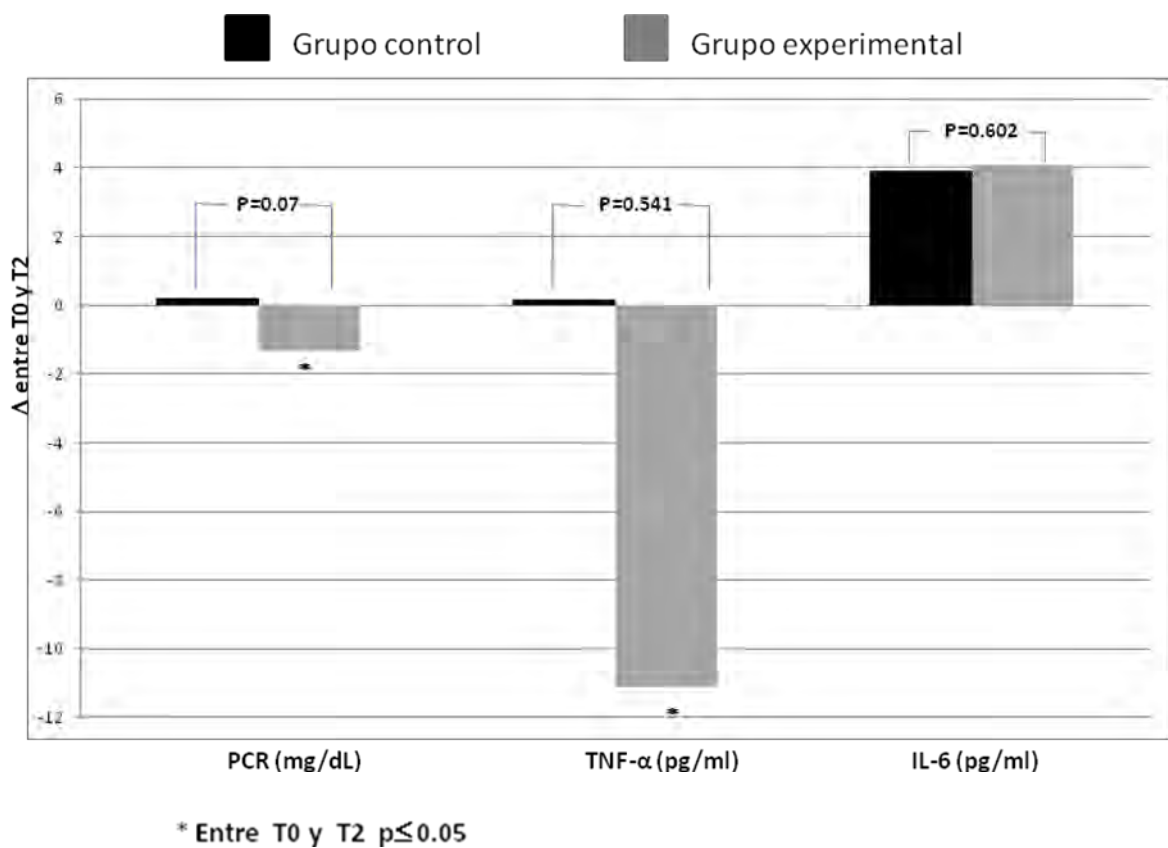
Se puede observar en la tabla 9, una disminución con tendencia significativa en el índice PL (-17.83,  $p=0.07$ ) en el grupo experimental y un aumento significativo del índice PL en el grupo control (+28.26,  $p=0.04$ ). En la figura 7, se observa disminución significativa en PCR y TNF- $\alpha$  únicamente en el grupo experimental. No hubo diferencias entre los grupos en los niveles de IL-6.

Tabla 9. Cambios en variables inflamatorias índice plaquetas linfocitos y neutrófilos linfocitos entre T0 y T2. Grupo control y experimental

		Control	Experimental	p
NL	T0	3.05 ± 3.2	3.15 ± 4.7	0.05
	T2	3.24 ± 3.4	2.79 ± 2.2	
	diferencia	0.19	-0.36	
	p	0.432	0.216	
PL	T0	166.07 ± 172.4	182.64 ± 121.2	0.04
	T2	194.33 ± 121.3	172.18 ± 172.5	
	diferencia	28.26	-17.83	
	p	0.04	0.07	

NL= índice neutrófilos linfocitos  
PL= índice plaquetas linfocitos

Figura 7. Cambios en variables inflamatorias (citocinas y PCR) entre T0 y T2, grupo control y experimental.



## Respuesta

Como se observa en la tabla 10, los paciente en el grupo experimental tuvieron una tasa de respuesta de 47.5 (IC 95%, 33 – 61.9), comparado con 46.3% (IC95% 31.9-60.7) en el grupo control, sin presentar diferencias significativas. 47.6% (IC95% 36.2-62) y 35.9% (IC 22-49.8) de los pacientes en el grupo experimental y control respectivamente presentaron respuesta estable. Ningún factor fue asociado con la respuesta en el análisis multivariado.

Tabla 10. Análisis de respuesta realizado por oncólogo medico cegado utilizando RECIST (versión 1.1)

	Grupo Control (%)	Grupo Experimental (%)	p
<b>Respuesta parcial</b>	51.3	42.9	0.55
<b>Enfermedad Estable</b>	35.9	47.6	
<b>Progresión</b>	12.8	9.5	

## Supervivencia Global

La mediana de seguimiento fue de 5.8 meses (rango 0.3-18.4 meses). La mediana de supervivencia global en el grupo control fue de 12.1 meses (IC95%, 10.1 a 14.2 meses), y en el grupo experimental de 14.9 meses (IC 95%, 8.8 a 21.1 meses). No hubo diferencias significativas entre grupos ( $p=0.942$ ). El análisis bivariado mostró diferencias significativas únicamente por estadio RR=4.12 (IC95% 0.95-17.81;  $p=0.05$ ). Tabla 11.

En el análisis multivariado, el único factor independiente asociado a mayor supervivencia global fue mejor estatus funcional (ECOG)  $p=0.006$ .

Tabla 11. Supervivencia Global

Parameter	RR	IC 95%	p
Género	0.78	(0.30-2.01)	0.617
Edad	1.00	(0.98-1.03)	0.501
Estadio	4.12	(0.95-17.81)	<b>0.05</b>
Tabaquismo	1.11	(0.45-2.76)	0.811
ECOG	2.3	(0.96-5.52)	0.06
EGS	1.10	( 0.50-2.43)	0.797
grupo	0.81	(0.37-1.75)	0.595

ECOG= estadio funcional. Eastern Cooperative Oncology Group.

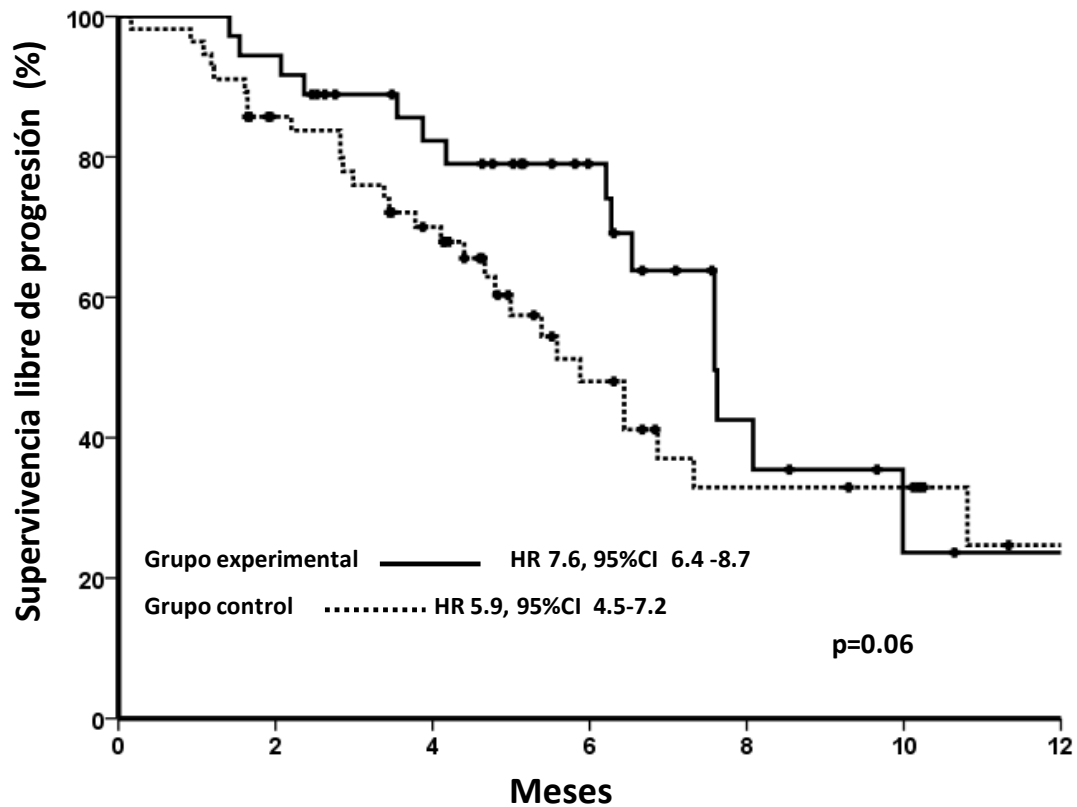
EGS= evaluación global subjetiva

### Supervivencia libre de progresión

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo control fue de 6.3 meses (IC95%, 5.1 a 7.4 meses). En el grupo experimental de 7.6 meses (IC95%, 6.3 a 8.9 meses). Cuando la SLP se comparó entre grupos que consumieron la dosis completa del suplemento con EPAs se mostró una tendencia ( $p=0.067$ ) al incremento de SLP en el grupo experimental, 7.6 meses (IC95%, 6.4-8.8 meses) vs el grupo control de 5.8 meses (IC95%, 4.5-7.2), Figura 2.

En el análisis multivariado, se observa que los factores independientes asociados a mejor SLP fueron estadio IIIB ( $p=0.0018$ ), sexo femenino ( $p=0.038$ ) y haber consumido el suplemento con EPA ( $p=0.05$ ). Tabla 12.

**Figura 12. Supervivencia libre de progresión, grupo control vs grupo experimental.**



**Tabla 12. Análisis multivariado de Cox, Supervivencia libre de progresión**

		RR (IC 95%)	P
Edad	≤60 vs >60 años	1.32 (0.68-2.5)	0.417
Sexo	Masculino vs Femenino	2.31 (1.04-5.1)	<b>0.03</b>
ECOG	0-1 vs 2	1.55 (0.88-2.7)	0.128
Estadio	IIIB vs IV	3.3 (1.2-9.0)	<b>0.01</b>
Histopatología	Adenocarcinoma vs otros	0.084 (0.94-2.4)	0.08
Tabaquismo	No/Si	1.04(0.52-2.0)	0.897
Desnutrición (EGS)	A vs B y C	1.12 (0.59-2.2)	0.716
Grupo	Control vs Experimental	0.53 (0.27-0.92)	<b>0.05</b>

ECOG= estadio funcional. Eastern Cooperative Oncology Group.

EGS= evaluación global subjetiva



## IX. Discusión.

Los pacientes con CP presentan una alta prevalencia de desnutrición; en un estudio previo realizado por nuestro grupo mostramos que la pérdida de peso e hipoalbuminemia eleva la susceptibilidad a los efectos adversos y toxicidad del tratamiento <sup>159</sup>. Es bien conocido que la toxicidad además de afectar la calidad de vida del paciente, conlleva a un peor pronóstico al interrumpir o tener que disminuir las dosis de tratamiento. Debido a que existen pocos estudios que muestran pequeños beneficios en la supervivencia global en pacientes con CPCNP <sup>162</sup>, son primordiales las estrategias que mejoren su calidad de vida. Por esta razón, el primer objetivo de este estudio fue evaluar el estado nutricional basal de los pacientes y su asociación con la calidad de vida y pronóstico en una población homogénea (sólo CPCNP, vírgenes a tratamiento, candidatos a recibir primera línea de quimioterapia a base de paclitaxel y cisplatino, con buen estado funcional).

### **Variables de nutrición e inflamatorias basales en calidad de vida y pronóstico de los pacientes con CPCNP**

Una de las variables de nutrición más utilizadas en la evaluación del estado nutricional es el IMC. En nuestra población, el promedio basal fue de 24.8; si sólo se considerara este valor, no estaría la media en grado de desnutrición, sin embargo, los pacientes habían perdido una media de 8.4% de su peso habitual y >60% de los pacientes presentaban algún grado de desnutrición medidos por otras variables, como la EGS. Por este último método, se observó que los pacientes desnutridos presentaban mayor correlación con el empeoramiento de las escalas sintomáticas del cuestionario de calidad de vida: disfonía, fatiga, anorexia y diarrea; dichos efectos afectan al estado funcional del paciente, la anorexia y diarrea son sintomatologías gastrointestinales que afectan directamente la alimentación y la absorción de nutrientes, lo que promueve mayor desnutrición.

En cuanto al pronóstico, los factores nutricionales e inflamatorios de la población basal que afectaron significativamente la supervivencia global fueron: ECOG <2, IMC <20, pérdida de peso >10%, desnutrición evaluada por EGS, ángulo de fase <5.8°; albúmina en el suero <3.5 mg/dl, índice PLR >150, PCR >3.9 mg/dl y valores de IL-6 >18.4 pg/ml; sin embargo, después del análisis multivariado, sólo el ECOG, el estado nutricional medido por EGS y el ángulo de fase resultaron ser factores independientes.

La escala de estado funcional ECOG es un factor pronóstico en los pacientes oncológicos, ampliamente utilizado en diversos estudios <sup>2</sup>. La mayoría de los indicadores de desnutrición pueden ser confusores en algunos padecimientos, por las características de los mismos en el caso del paciente oncológico por ejemplo el IMC, la cuenta total de linfocitos, peso y albúmina en el suero pueden estar influidos por la toxicidad secundaria al tratamiento <sup>163-164</sup>. Es por ello que la historia de pérdida de peso ha tomado importancia en este tipo de pacientes, algunos estudios han mostrado asociación de la pérdida de peso >5-10% con peor calidad de vida <sup>165</sup> y como factor pronóstico <sup>7, 166</sup>. La EGS es un método de evaluación del estado nutricional que cada vez se utiliza más en los pacientes con cáncer <sup>63</sup>. Nuestros resultados muestran que EGS es un factor pronóstico independiente, seguramente porque dicha evaluación incluye varios de las demás variables como son: la sintomatología gastrointestinal y funcional, cambios en la ingestión dietética e historia de pérdida de peso no intencional.

Recientemente se han utilizado otras técnicas de composición corporal, tal es el caso de la Bioimpedancia eléctrica (BIA) y el ángulo de fase (AF) que se ha descrito como un indicador de la integridad de la membrana celular y la distribución de agua intra y extracelular <sup>167</sup>. Un AF menor sugiere muerte celular o disminución de la integridad de la célula, mientras que un mayor AF sugiere la integridad de las membranas <sup>77</sup>; por estas características, recientemente se ha estudiado dicha variable como factor pronóstico en enfermedades críticas en las que la integridad de la membrana celular está comprometida, como en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cirrosis, pacientes en hemodiálisis y pacientes con cáncer <sup>77, 168</sup>. Debido a que no hay un punto de corte o intervalos de normalidad en los valores de AF definidos, en los estudios se han utilizado los valores de la mediana; en el presente estudio, la mediana de AF fue de 5.8°, valor muy similar al informado en un estudio previo en pacientes con CPCNP (5.3°), en el que se demostró como factor pronóstico en estos pacientes <sup>169</sup>.

Otro indicador de desnutrición, son las concentraciones en suero de albúmina. En una revisión sistemática en pacientes con CP que incluyó 10 estudios, todos encontraron que los valores por abajo del intervalo normal de albúmina se asociaban con pérdida de peso <sup>170</sup>. En nuestra población, las concentraciones basales de albúmina no fueron factores pronósticos significativos en el análisis multivariado; una probable explicación de dicho efecto es que en

la enfermedad avanzada, las concentraciones de albúmina se ven afectados por varios factores, no sólo por la desnutrición, sino también por algunos medicamentos como los esteroides y los fármacos citotóxicos, además de la respuesta inflamatoria sistémica (RIS)<sup>46, 171</sup>, que se ha asociado con el incremento del GER, pérdida de masa libre de grasa, pérdida de peso, disminución del estado funcional y supervivencia en el paciente oncológico<sup>172-173</sup>. En el presente estudio, el análisis bivariado de supervivencia muestra asociación entre las variables inflamatorias y de nutrición con el pronóstico, excepto para el índice NL y las concentraciones en el suero de TNF- $\alpha$ , contrario a los resultados encontrados por Mohri et al<sup>174</sup>, donde el índice NL y los niveles de albúmina fueron un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer gastrointestinal y con CPCNP. Los mecanismos por los cuales la RIS puede influir en la supervivencia del paciente oncológico no están claros, sin embargo se sabe que el incremento de las citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento intervienen en cambios metabólicos importantes que además de producir caquexia, promueven el crecimiento tumoral<sup>175</sup>.

### **Diferencias entre el grupo control y experimental. Análisis prospectivo.**

#### **Variables de nutrición y composición corporal**

Los resultados entre el estado basal (T0), y después de 1er y 2do ciclo de quimioterapia (T1 y T2 respectivamente) entre grupos, muestran que el grupo suplementado con una fórmula con EPA presentaron estabilización en el peso significativamente diferente a lo sucedido con el grupo control, en donde hubo una pérdida de peso promedio > 2 kg. Además del peso, es importante considerar la composición corporal; una posibilidad en la pérdida de peso aguda en este tipo de pacientes es que la masa libre de grasa se pierda al mismo tiempo que la masa grasa. De hecho, se ha descrito que pacientes oncológicos con sobrepeso y obesidad medidos por IMC, presentan sarcopenia<sup>176</sup>, que afecta de manera importante la progresión y las condiciones clínicas del paciente como lo muestra el estudio en pacientes con cáncer de mama metastásico en el cual, las pacientes con sarcopenia presentaron mayor toxicidad (50%) y mayor progresión (101.4 días, IC 59.8-142.9), comparadas con las pacientes sin sarcopenia (20% de toxicidad p=0.03) y menor tiempo de progresión (173.3 días IC, 126.1-220.5; p = 0.05)<sup>177</sup>. En un estudio realizado en pacientes con CPCNP en tratamiento con quimioterapia, se observó un 61% de sarcopenia medida por TAC, y que aquellos pacientes con mayor pérdida de masa muscular presentaban significativamente las menores concentraciones en plasma de EPA y DHA<sup>94</sup>. En el presente estudio, observamos que después de 60 días, el grupo experimental presentó una pérdida de masa libre de grasa

promedio de 1.81 kg, significativamente distinto al grupo suplementado con una fórmula con EPA, quienes presentaron un incremento en la masa libre de grasa promedio de 1.61 kg. Llama la atención que este grupo presentara incremento en la masa libre de grasa a pesar de la baja actividad física de los pacientes debido a sus condiciones clínicas. A pesar de que la mayoría de técnicas de medición de composición corporal, incluyendo la BIA no distinguen entre músculo esquelético y otros tejidos musculares, en recientes estudios en pacientes con CPCNP suplementados con aceite de pescado, utilizando TAC, se ha demostrado ganancia de masa muscular (69% comparados con el 29% en el grupo control)<sup>158</sup>. Estos hallazgos pueden estar relacionados con el efecto del EPA en la disminución del factor inductor de proteólisis observado en estudios in vitro<sup>178</sup> y clínicos<sup>144</sup>.

### **Toxicidad y calidad de vida**

La toxicidad secundaria a quimioterapia en pacientes con CPCNP representa un gran factor de riesgo para desarrollar complicaciones y comorbilidades, que puede retrasar o reducir las dosis del tratamiento citotóxico, afectando la respuesta y la calidad de vida. Se ha demostrado que la toxicidad se incrementa cuando el paciente presenta desnutrición<sup>159</sup>, debido a varios factores, entre ellos a la disminución de las proteínas transportadoras como la albúmina, promoviendo así que haya más medicamentos citotóxicos libres, como en el caso del cisplatino y paclitaxel. Dichos medicamentos afectan la desmielinización axonal y la disminución de factor de crecimiento neural, produciendo así neuropatía, que es la principal toxicidad no hematológica en estos pacientes<sup>179</sup>; en un estudio previo realizado por nuestro grupo, la prevalencia de neuropatía en pacientes con CPCNP en quimioterapia a base de cisplatino y paclitaxel, fue de 46%<sup>180</sup>. En el presente estudio, el grupo experimental presentó significativamente menos neuropatía que el grupo control ( $p=0.05$ ); una probable explicación podría ser que las 2 latas de suplemento con EPA utilizado en este estudio, contiene en total 1026 mg de vitamina A, y estudios previos realizados por nuestro grupo han descrito que el ácido retinoico incrementa el factor de crecimiento neural, afectando los cambios morfológicos y fisiológicos de la neuropatía<sup>181</sup>.

En cuanto a las escalas de calidad de vida encontrados en el presente estudio, el grupo experimental aumentó significativamente la escala global de calidad de vida, dichos resultados concuerdan con un estudio realizado en 40 pacientes CPCNP aleatorizados a recibir suplemento con EPA o suplemento isocalórico durante el tratamiento de quimioterapia, observándose un aumento significativo en variables de la calidad de vida como escala física, social, cognitiva y escala global, comparado con el grupo control<sup>182</sup>. Sin

embargo este último estudio no describe las escalas sintomáticas, y en el presente ensayo clínico si se tomaron en cuenta, observándose una mejoría en el grupo experimental comparado con el control en las escalas de neuropatía y fatiga. En cuanto a sintomatología gastrointestinal, es importante mencionar que el uso del suplemento no incrementó la prevalencia de diarrea, estreñimiento u anorexia.

### **Variables inflamatorias**

El estado hipermetabólico asociado con la respuesta inflamatoria en los pacientes con cáncer avanzado contribuye al deterioro del estado funcional y nutricio, afectando la calidad de vida y supervivencia. En el estudio previo en nuestra población, se encontró que el índice  $NL \leq 5$  se asocia con hipoalbuminemia basal ( $p=0.006$ ),  $ECOG \leq 2$  ( $p=0.02$ ); y el índice  $PL \leq 150$  se asocia con menor IMC basal e hipoalbuminemia (ambos  $p=0.02$ )<sup>159</sup>. Por esta razón, uno de los principales objetivos en la terapia nutricia debe ser reducir la RIS<sup>183</sup>. La suplementación con ácidos grasos n-3, ha demostrado utilidad en los estados de inflamación crónica en pacientes con cáncer, reduciendo la producción de citocinas y otros parámetros inflamatorios como PCR<sup>156</sup>, IL-6<sup>157, 183</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>183</sup>, mientras que otros estudios no han mostrado diferencias significativas<sup>157</sup>. Nuestros resultados muestran que el grupo experimental presentó una reducción significativa de PCR, TNF- $\alpha$  e índice NL, PL, después de 60 días de tratamiento.

### **Respuesta al tratamiento**

Algunos estudios anteriores han demostrado que los pacientes suplementados con EPA presentan una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia reduciendo significativamente el tamaño tumoral (25% reducción;  $p<0.01$ )<sup>184-187</sup>. En un reciente estudio en el que se evaluó la combinación de quimioterapia con platinos y aceite de pescado en pacientes con CPCNP, se observó que los pacientes con la quimioterapia y aceite de pescado tuvieron mayor respuesta y mejor beneficio clínico comparado con el tratamiento estándar (60% vs 25.8%;  $p=0.008$ ; 80% vs 41.9%  $p=0.02$ , respectivamente)<sup>188</sup>. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la modulación de los ácidos grasos n-3 en el crecimiento de células tumorales en respuesta a los agentes citotóxicos; uno de ellos es que la incorporación de dichos ácidos grasos en la membrana celular afecta la señalización proteica de Ras, Akt y Her-2neu, incrementando la peroxidación lipídica e incrementando así la susceptibilidad tumoral a la apoptosis por medio de la alteración de la expresión y función de las proteínas apoptóticas, o por la modulación de la actividad de los factores de

transcripción como el factor nuclear kB, e incrementando la recaptura y activación de los medicamentos citotóxicos <sup>189</sup>. El presente estudio no demostró diferencias significativas en la respuesta a la quimioterapia.

### **Supervivencia**

Existen pocos estudios en pacientes con CP que incluyan supervivencia libre de progresión (SLP) asociado con variables de la nutrición, es más frecuente encontrar estudios que evalúan la supervivencia global (SG). Un estudio que evaluó la pérdida de tejido adiposo evaluado por TAC y los niveles de fosfolípidos en plasma y supervivencia en pacientes con cáncer colorectal y de pulmón, encontró que los valores de fosfolípidos estaban 35% por debajo de los valores normales en los pacientes que murieron, comparados con aquellos con supervivencia >8 meses, por lo que concluyen que la pérdida de tejido adiposo como un factor pronóstico de supervivencia en estos pacientes <sup>190</sup>. En un estudio retrospectivo donde evaluaron algunas variables de la nutrición (IMC, cambio de peso) como factores pronósticos pacientes con CPCNP estadio III sometidos a tratamiento con quimioterapia y cirugía, se encontró que aquellos pacientes con un IMC >25, pero que tenían una pérdida de peso >5% tuvieron menor SG (HR 4.63, p=0.005) y SLP (HR 6.03, p=0.007) <sup>191</sup>. En el presente estudio, el IMC, % de pérdida de peso, desnutrición evaluada por EGS y albúmina, no mostraron ser factores pronósticos de SLP, solo el estadio (III vs IV) y el grupo (control vs experimental) fueron los factores que resultaron significativos para SLP. Existen estudios en modelos murinos sometidos a cirugía en el que se ha observado que la suplementación con AG n-3 incrementa el tiempo de SLP, los autores sugieren que una probable explicación de dicho efecto es debido a que los AG n-3 tienen un efecto benéfico en la supresión de las células natural killers y disminuyen la prevalencia de metástasis <sup>192</sup>.

En cuanto a ensayos clínicos con tratamientos dietéticos, en pacientes con cáncer que incluyan supervivencia (SG o SLP), también se han realizado pocos; en un estudio realizado por Gogos et al <sup>150</sup>, que incluyó 60 pacientes con tumores sólidos aleatorizados a suplementación con 18g de ácidos grasos n-3 y vitamina E o placebo hasta el día de muerte, se observó que el grupo experimental tuvo mayor SG.

El presente ensayo clínico fue diseñado para evaluar la suplementación con una fórmula con AG n-3 en el estado de nutrición, inflamatorio del paciente con CPCNP, así como el efecto en la calidad de vida, respuesta y supervivencia; los resultados obtenidos deberán

confirmarse en otras poblaciones con otras neoplasias malignas. Las limitaciones de nuestro estudio son que el diseño no incluyó un placebo y por lo tanto no fue cegado. Las fortalezas es que se trata de un ensayo clínico en una población homogénea, mismo tipo de tumor, estadios III y IV, mismo esquema de quimioterapia (paclitaxel-cisplatino), mismas dosis, lo que hace que las condiciones disminuyan los sesgos y la frecuencia de variables confusoras.

## **X. Conclusiones.**

Las variables de la nutrición basales (desnutrición evaluada por EGS y ángulo de fase) son factores pronósticos independientes en el paciente con CPCNP, además la desnutrición se asocia significativamente con empeoramiento en escalas de rol funcional y físico y escalas sintomáticas de calidad de vida, por lo que debe ser incluido en la evaluación de los pacientes de recién diagnóstico para poder implementar medidas terapéuticas oportunas como lo es la suplementación con fórmulas con ácidos grasos n-3 debido a que en el presente ensayo clínico encontramos los siguientes beneficios:

1. Mantenimiento de peso corporal en el grupo experimental, vs disminución significativa de peso y de promedio de IMC en el grupo control, entre T0 y T2.
2. Aumento significativo de masa libre de grasa en el grupo experimental entre el T0 y T2 (media de 1.61 kg).
3. Mejoría significativa en la ingestión de energía y sus fuentes (proteínas, grasas e HC) en el grupo experimental, comparada con el grupo control.
4. Mejoría en la escala global de calidad de vida y en disminución de fatiga y anorexia en el grupo experimental.
5. Efecto modulador de parámetros inflamatorios PCR y TNF- $\alpha$  en el grupo experimental.
6. Aumento significativo en la supervivencia libre de progresión en el grupo experimental.



## XI. Referencias bibliográficas

1. Arrieta O, Saavedra-Perez D, Kuri R, et al. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer* 2009;9:119.
3. Toso S, Piccoli A, Gusella M, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;16:120-4.
4. National Cancer Institute NIOHDoHaHS. *Cancer Facts* 2004.
5. Salud. SSDSSd. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. ISBN 978-607-460-236-4 2011.
6. Salud Sd. Resigro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Morbilidad y Mortalidad. Dirección General de Epidemiología, 2001.
7. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-11.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
9. SINAVE. Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). [México]: Secretaría de Salud 2008.
10. Molina A, Aldaco F, Torrecillas L, Cortés P, Juárez Ramiro Alejandro, Molina P, Cervantes G. Prevalencia de cáncer pulmonar y subtipos histológicos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de 2002 al 2006. *GAMO* 2008;7:169-73.
11. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. . GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
12. (SINAVE). DGdEDSNdVE. Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). [México]: Secretaría de Salud 2008.
13. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001;16:2593-7.
14. Greene F. TNM: Our Language of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:129-30.
15. Medina F BR, Morales J, Echegoyen R, Chavarría J, Rébora F, et al. . Primary lung cancer in Mexico City: a report of 1019 cases. *Lung Cancer* 1996;14:185-93.
16. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii39-40.
17. Ginsberg RJ VE, Raben A. Cancer of the lung, section 2: nonsmall cell lung cancer. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds 2008.
18. Cranganu A, Camporeale J. Nutrition aspects of lung cancer. *Nutr Clin Pract* 2009;24:688-700.
19. Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885-8.
20. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94.
21. JB L. *Cancer: principles and practice of Oncology*. Philadelphia PA, 1997:858-910.



22. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2002;346:92-8.
23. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2007;2:397-401.
24. Wilson J. 2004.
25. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2004;350:351-60.
26. Strauss GM HJ, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of cancer and leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. . [Abstract] *J Clin ONcol* 2004;22:A-7019-621s.
27. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC cancer*;10:50.
28. Wie GA CY, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Nutrition 2009 Aug 7. (Epub ahead of print) Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* Aug 7 2009;(Epub ahead of print).
29. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert opinion on investigational drugs* 2007;16:1241-53.
30. Rogers ES, MacLeod RD, Stewart J, Bird SP, Keogh JW. A randomised feasibility study of EPA and Cox-2 inhibitor (Celebrex) versus EPA, Cox-2 inhibitor (Celebrex), resistance training followed by ingestion of essential amino acids high in leucine in NSCLC cachectic patients--ACCeRT study. *BMC Cancer* 2011;11:493.
31. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:257-62.
32. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006;42:31-41.
33. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism* 1997;46:1412-7.
34. Jebb SA, Osborne RJ, Dixon AK, Bleehen NM, Elia M. Measurements of resting energy expenditure and body composition before and after treatment of small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994;5:915-9.
35. Norton JA BM, King P, Collin SP, Tisdale MJ, Williams G. . Hole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without known cancer. *Ann Surg* 1991;194:123-28.
36. Bing C, Brown M, King P, Collins P, Tisdale MJ, Williams G. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 2000;60:2405-10.
37. Mantovani G, Madeddu C, Maccio A, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1651-9.

38. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
39. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematology/oncology clinics of North America* 1991;5:103-23.
40. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *The lancet oncology* 2005;6:334-43.
41. Mohan A, Singh P, Kumar S, et al. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:557-62.
42. Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 1995;22:67-72.
43. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-6.
44. Laviano A, Gleason JR, Meguid MM, Yang ZJ, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Investig Med* 2000;48:40-8.
45. Laviano A, Seelaender M, Sanchez-Lara K, Gioulbasanis I, Molfino A, Rossi Fanelli F. Beyond anorexia -cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? *Eur J Pharmacol* 2011;668 Suppl 1:S87-90.
46. Ballmer PE, McNurlan MA, Southorn BG, Grant I, Garlick PJ. Effects of human recombinant interleukin-1 beta on protein synthesis in rat tissues compared with a classical acute-phase reaction induced by turpentine. Rapid response of muscle to interleukin-1 beta. *Biochem J* 1991;279 ( Pt 3):683-8.
47. Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996;12:706-10.
48. Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1000-8.
49. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 1995;183:27-31.
50. Sosa-Sánchez R S-LK, Motola-Kuba, Dan Green-Renner D. Síndrome de anorexia-caquexia en el paciente oncológico. *Gac Med Mex* 2008;144.
51. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437-40.
52. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *Jpen* 1977;1:11-22.
53. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutrition and cancer* 2003;46:148-57.
54. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Seminars in oncology* 1995;22:98-111.
55. Hernández J MD, Planas M, Rodríguez I, Sánchez P, Seguí MA. . Documento de consenso. Epidemiología: causas de malnutrición y cáncer. *Nutr Hosp Suplementos* 2008;1:14-8.
56. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2001;17:769-72.

57. de Cos Escuin JS, Delgado IU, Rodriguez JC, Lopez MJ, Vicente CD, Miranda JA. [Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: results of chemotherapy combined with radiation therapy and analysis of prognostic factors]. *Archivos de bronconeumologia* 2007;43:358-65.
58. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *Jpen* 1987;11:49-51.
59. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:295-9.
60. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer practice* 1994;2:123-31.
61. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *Jpen* 1987;11:8-13.
62. Ursal TZ NT, Tarim A, Karakayali H. A new weighted scoring system for Subjective Global Assessment Nutrition Aug 7 2005;21:666-71.
63. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *European journal of clinical nutrition* 2002;56:779-85.
64. Gomez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, et al. [Subjective global assessment in neoplastic patients]. *Nutr Hosp* 2003;18:353-7.
65. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliative medicine* 2002;16:33-42.
66. Espinosa-Cuevas Mde L, Rivas-Rodriguez L, Gonzalez-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatraste P, Correa-Rotter R. [Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population]. *Rev Invest Clin* 2007;59:15-24.
67. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Ann Rev Nutr* 1997;17:527-58.
68. Houtkooper BL LG, Going BS, Howell HW. bioelectrical impedance analysis should be used for The American journal of clinical nutrition 1996;64:436s-48s.
69. Horie LM, Barbosa-Silva MC, Torrinhas RS, de Mello MT, Ceconello I, Waitzberg DL. New body fat prediction equations for severely obese patients. *Clin Nutr* 2008;27:350-6.
70. Fredrix EW, Saris WH, Soeters PB, et al. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:749-52.
71. Simons JP SA, Westerterp KR, ten Velde GP, Wouters EF. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr* 1995;61:741-45.
72. Simons JP, Schols AM, Westerterp KR, Ten Velde GP, Wouters EF. Bioelectrical impedance analysis to assess changes in total body water in patients with cancer. *Clin Nutr* 1999;18:35-9.
73. Bauer J, Capra S, Davies PS. Estimation of total body water from foot-to-foot bioelectrical impedance analysis in patients with cancer cachexia - agreement between three prediction methods and deuterium oxide dilution. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:295-300.
74. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003;19:422-6.

75. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Pall Care* 2003;20:465-73.
76. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16-23.
77. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Physiol* 2002;86:509-16.
78. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004;92:957-62.
79. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1634-8.
80. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, Laaban JP. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Int Care Med* 2000;26:518-25.
81. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney international* 1996;50:2103-8.
82. Ott M FH, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:20-5.
83. Schwenk A, Ward LC, Elia M, Scott GM. Bioelectrical impedance analysis predicts outcome in patients with suspected bacteremia. *Infection* 1998;26:277-82.
84. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000;72:496-501.
85. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pub Mex* 1998;40:133-40.
86. Sanchez-Lara K, Sosa-Sanchez R, Green-Renner D, et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010;9:15.
87. Aaronson NK AS, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. . The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
88. Arrarás JI PE, Tejedor M, Illarramendi JJ, Domínguez MA, Valerdi JJ. El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC, QLQ-C30 (versión 2.0). Estudio estadístico de validación para nuestro país con pacientes con cáncer de pulmón. *Rev Oncol* 1999;1:257-63.
89. Arrieta O, Nunez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, et al. Health-related quality of life in patients with lung cancer: Validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer* 2012.
90. Arends J BG, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G y cols. . ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: nonsurgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245-59.
91. Baldwin C, Parsons TJ. Dietary advice and nutritional supplements in the management of illness-related malnutrition: systematic review. *Clin Nutr* 2004;23:1267-79.

92. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:113-24.
93. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1993;11:2043-9.
94. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Reiman T, Mazurak VC. Skeletal muscle depletion is associated with reduced plasma (n-3) fatty acids in non-small cell lung cancer patients. *J Nutr* 2010;140:1602-6.
95. Lehninger A.L. NDL, Cox M.M. Principios de bioquímica. Ed Omega 1993;segunda edición.
96. J G-MF. Metabolismo de los ácidos grasos En: Libro blanco de los omega 3. Ed Puleva Food Granada 2002.
97. Rodriguez-Cruz M, Tovar AR, del Prado M, Torres N. [Molecular mechanisms of action and health benefits of polyunsaturated fatty acids]. *Rev Invest Clin* 2005;57:457-72.
98. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001;61:3604-9.
99. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56:365-79.
100. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003;27:55-66.
101. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1819-27.
102. Cohen LA, Chen-Backlund JY, Sepkovic DW, Sugie S. Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids* 1993;28:449-56.
103. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Cancer Res* 2000;60:5289-95.
104. Sauer LA, Blask DE, Dauchy RT. Dietary factors and growth and metabolism in experimental tumors. *J Nutr Biochem* 2007;18:637-49.
105. Gonzalez MJ, Schemmel RA, Dugan L, Jr., Gray JI, Welsch CW. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation. *Lipids* 1993;28:827-32.
106. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83:217-44.
107. Chapkin RS, McMurray DN, Lupton JR. Colon cancer, fatty acids and anti-inflammatory compounds. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:48-54.
108. Rose DP CJ, Liu XH. Fatty acid regulation of breast cancer cell growth and invasion. *Adv Exp Med Biol* 1997;422.
109. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, Garcia-Luna PP, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007;97:823-31.
110. Sanders TA. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000;71:176S-8S.
111. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71:179S-88S.



112. Héctor Bourges EC, Jorge L. Rosado Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. México, Edit Panamericana 2009;tomo 2.:130-6.
113. J M. Lípidos alimentarios. en Libro Blanco de los omega-3 Mataix J, Gil A editores 2004;Ed.Panamericana:14-32.
114. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22:2469-76.
115. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
116. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000;36:177-84.
117. Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004;101:370-8.
118. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003;21:129-34.
119. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010;2:27-38.
120. Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis. *Nature* 2009;457:36-7.
121. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *The New England journal of medicine* 1989;320:265-71.
122. Meydani SN, Dinarello CA. Influence of dietary fatty acids on cytokine production and its clinical implications. *Nutr Clin Pract* 1993;8:65-72.
123. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *The American journal of clinical nutrition* 1996;63:116-22.
124. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:215-21.
125. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009;249:355-63.
126. Chapkin RS SJ, McMurray DN, Lupton JR. Mechanisms by which docosahexaenoic acid and related fatty acids reduce colon cancer risk and inflammatory disorders of the intestine. *Chem Phys Lipids* 2008;153:14-23.
127. CP. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77:327-35.
128. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77:327-35.
129. Stulnig TM. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:310-21.
130. FJ. M. Efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 y oleico. En Libro Blanco de los omega-3 Mataix J, Gil A editores 2004;Ed. Panamericana:112-25.

131. Ravagnan L, Roumier, T. and Kroemer, G. . Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *J Cell Physiol* 2002;192:131-7.
132. Turkistani SZ, Rhodes J, Banerjee A, Pandian NG. Echocardiographic assessment of the right ventricular response to exercise. *Pediatr Cardiol* 2001;22:107-9.
133. Hughes-Fulford M, Chen Y, Tjandrawinata RR. Fatty acid regulates gene expression and growth of human prostate cancer PC-3 cells. *Carcinogenesis* 2001;22:701-7.
134. Thoennes SR, Tate PL, Price TM, Kilgore MW. Differential transcriptional activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by omega-3 and omega-6 fatty acids in MCF-7 cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000;160:67-73.
135. Palakurthi SS, Fluckiger R, Aktas H, et al. Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2000;60:2919-25.
136. Fetterman JW, Jr., Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1169-79.
137. Dommels YE, Haring MM, Keestra NG, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE(2) synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell lines. *Carcinogenesis* 2003;24:385-92.
138. Spencer L, Mann C, Metcalfe M, et al. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer* 2009;45:2077-86.
139. Rose DP, Connolly JM. Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice. *Int J Oncol* 1999;15:1011-5.
140. Finstad HS, Drevon CA, Kulseth MA, Synstad AV, Knudsen E, Kolset SO. Cell proliferation, apoptosis and accumulation of lipid droplets in U937-1 cells incubated with eicosapentaenoic acid. *Biochem J* 1998;336 ( Pt 2):451-9.
141. Senzaki H, Iwamoto S, Ogura E, et al. Dietary effects of fatty acids on growth and metastasis of KPL-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Anticancer Res* 1998;18:1621-7.
142. Iwamoto S, Senzaki H, Kiyozuka Y, et al. Effects of fatty acids on liver metastasis of ACL-15 rat colon cancer cells. *Nutr Cancer* 1998;31:143-50.
143. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:935-45.
144. Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001;40:118-24.
145. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 2001;28:769-74.
146. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 1996;12:S27-30.
147. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24:3401-7.
148. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *British journal of cancer* 1999;81:80-6.

149. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:389-99.
150. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998;82:395-402.
151. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007;15:301-7.
152. von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *International journal of cardiology* 2002;85:173-83.
153. Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2005;21:170-8.
154. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007:CD004597.
155. Guarcello M R, Andrea FD. EPA-enriched oral nutritional support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life. *Nutr Ther Metabolism* 2006;24:168-75.
156. Cerchietti LC, Navigante AH, Castro MA. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer* 2007;59:14-20.
157. van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010;140:1774-80.
158. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011;117:1775-82.
159. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010;10:50.
160. Médica. N. Plan alimentario para el individuo sano y enfermo. *Nutrición y dietoterapia de Krause, Bases de la nutrición* 2001:27-30.
161. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
162. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2006;355:2542-50.
163. Viganò A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160:861-8.
164. Lien YC HC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1041-8.



165. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *European journal of clinical nutrition* 2003;57:305-9.
166. Meina W YW, Tongtong AN, Jun Z, Yang L, et al. . Analysis of prognostic factor in 541 females patients with advanced non small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer* 2011;14:245-50.
167. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82:49-52.
168. Ott M FH, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:20-5.
169. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009;9:37.
170. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69.
171. Ballmer PE OA, Schutz-Hofmann S. . Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. . *Metabolism* 1994;43:697-705.
172. McMillan DC, Scott HR, Watson WS, Preston T, Milroy R, McArdle CS. Longitudinal study of body cell mass depletion and the inflammatory response in cancer patients. *Nutr Cancer* 1998;31:101-5.
173. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999;35:106-10.
174. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Yokoe T, Miki C, Kusunoki M. Prognostic significance of host- and tumor-related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2010;34:285-90.
175. Abramovitch R, Marikovsky M, Meir G, Neeman M. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. *Br J Cancer* 1999;79:1392-8.
176. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:6973-9.
177. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15:2920-6.
178. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12:S31-3.
179. Aloe L ML, Properzi F, De Santis S, Fiore M. Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice by cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. . *Auton Neurosci* 2000;86:84-93.
180. Arrieta O, Hernandez-Pedro N, Fernandez-Gonzalez-Aragon MC, et al. Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology* 2011;77:987-95.
181. Arrieta O, Garcia-Navarrete R, Zuniga S, et al. Retinoic acid increases tissue and plasma contents of nerve growth factor and prevents neuropathy in diabetic mice. *Eur J Clin Invest* 2005;35:201-7.

182. van der Meij BS LJ, Spreeuwenberg MD, Sloomaker SM, Paul MA, Smit EF, van Leeuwen PA. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *European journal of clinical nutrition* 2012;66:399-404.
183. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M, et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2011;1-7.
184. Xue H, Sawyer MB, Field CJ, Dieleman LA, Baracos VE. Nutritional modulation of antitumor efficacy and diarrhea toxicity related to irinotecan chemotherapy in rats bearing the ward colon tumor. *Clin Cancer Res* 2007;13:7146-54.
185. Colas S, Maheo K, Denis F, et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res* 2006;12:5879-86.
186. Hardman WE, Avula CP, Fernandes G, Cameron IL. Three percent dietary fish oil concentrate increased efficacy of doxorubicin against MDA-MB 231 breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2001;7:2041-9.
187. Jho DH, Babcock TA, Tevar R, Helton WS, Espat NJ. Eicosapentaenoic acid supplementation reduces tumor volume and attenuates cachexia in a rat model of progressive non-metastasizing malignancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:291-7.
188. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117:3774-80.
189. Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, Field CJ. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *J Nutr Biochem* 2008;19:787-96.
190. Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr* 2010;29:482-7.
191. van der Meij BS, Phernambucq EC, Fieten GM, et al. Nutrition during trimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer: not only important for underweight patients. *J Thorac Oncol* 2011;6:1563-8.
192. Goldfarb Y, Shapiro H, Singer P, et al. Fish oil attenuates surgery-induced immunosuppression, limits post-operative metastatic dissemination and increases long-term recurrence-free survival in rodents inoculated with cancer cells. *Clin Nutr* 2011.
193. Moldawer LL, Copeland EM, 3rd. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828-39.
194. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
195. Greene FL TOLoC. TNM: Our Language of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:129-30.
196. Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez E, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer* 2012;64:526-34.
197. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.

198. Arrieta O, Nunez-Valencia C, Reynoso-Eraza L, et al. Health-related quality of life in patients with lung cancer: Validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer* 2012;77:205-11.

## XII. Anexos.

### **Anexo 1. Clasificación de Estadificación de cáncer de pulmón. TNM\*.**

Estadio: Grado de extensión de la enfermedad. Se utiliza el sistema de estadificación utilizado la escala de TNM. desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer).

TX: El tumor primario no puede ser evaluado, o el tumor se ha comprobado por la presencia de células
--

malignas en el esputo o secreciones bronquiales pero no ha sido visualizado por broncoscopia o imágenes

\* T0: No hay prueba de tumor primario

\* Tis: Carcinoma in situ

\* T1: Un tumor que tiene 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado por la pleura pulmonar o visceral, y sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que un lóbulo bronquial (es decir, no en el bronquio principal). [Nota: tumor superficial no común de cualquier tamaño con su componente invasor limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximal al bronquio principal, también se clasifica como T1.]

\* T2: Un tumor con cualquiera de las siguientes características de grado o tamaño:

o Mayor de 3 cm en su dimensión mayor

o Compromete el bronquio principal y está 2 cm o más distal de la carina

o Invade la pleura visceral

o Está relacionado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero que no compromete todo el pulmón

\* T3: Un tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal de menos de 2 cm distal a la carina pero sin compromiso de la carina; o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva de todo el pulmón

\* T4: Un tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes órganos: el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina; o tumores ganglionares separados en el mismo lóbulo; o tumor con derrame pleural maligno. [Nota: la mayoría de los derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón se deben a un tumor; sin embargo, en unos pocos pacientes, los exámenes citopatológicos múltiples del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos el líquido no tiene sangre y no es exudativo. Dichos pacientes serán evaluados más a fondo por medio de una videotoracosopia y biopsias pleurales directas. Cuando estos elementos y los criterios clínicos dicen que la efusión no está relacionada con el tumor, deberá ser excluida como un elemento de clasificación y el paciente deberá ser clasificado como T1, T2 o T3.]

Ganglios linfáticos regionales (N)

\* NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

\* N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

\* N1: Metástasis a los ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales, los ganglios linfáticos hiliares ipsilaterales o ambo ambos y los ganglios intrapulmonares incluyendo el compromiso por extensión directa del tumor primario

\* N2: Metástasis al ganglio (o ganglios) linfático mediastínico ipsilateral, subcarinal o ambos

\* N3: Metástasis al ganglio (o ganglios) mediastínico contralateral, hiliar contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral, o supraclavicular

Metástasis distantes (M)

\* MX: La presencia de metástasis distante no puede ser evaluada

\* M0: No hay metástasis distante

\* M1: Hay metástasis distante [Nota: en M1, se incluyen glándulas tumorales separadas en lóbulos diferentes (ipsilateral o contralateral).

\*Greene FL, TNM: Our Language of Cancer. CA Cancer J Clin 2004;54:129:30

## Anexo 2. Hoja de información para el paciente/consentimiento informado

**Título:** “Efecto de la suplementación alimentaria con una fórmula con EPA y DHA sobre los parámetros de la nutrición, calidad de vida, niveles de TNF- $\alpha$  y toxicidad en pacientes que reciben quimioterapia con cáncer de pulmón células no pequeñas avanzado”

**Nombre del investigador principal:**

Karla Sánchez Lara

**Nombre de la Institución:**

Instituto Nacional de Cancerología

**Domicilio:**

Av. San Fernando no. 22 Col. Sección XVI, Del Tlalpan C.P. 14080, México D.F.

**Número Telefónico:** 5424 72 00 ext 4216 y 7232. Celular: 0445528880264

Antes de decidir si usted desea participar en este estudio, es importante que usted entienda porqué se realizará la investigación, cómo se utilizará su información personal y qué comprenderá el estudio. Por favor, tómese su tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente y discutirla con su médico de cabecera, si así lo desea. Una vez que su médico le explique el estudio y usted decida participar, se le pedirá que firme este formulario. Si usted decide no tomar parte, el tratamiento estándar que usted reciba no se verá afectado de ninguna manera.

**Naturaleza y Finalidad del Estudio**

Usted tiene un tipo de cáncer pulmonar conocido como cáncer de pulmón de células no pequeñas. Entre las opciones terapéuticas se encuentran: cirugía cuando el tamaño del tumor lo permita o quimioterapia con el objetivo de evitar el crecimiento del mismo y mejorar síntomas como: dolor, falta de aire y mejoría del estado general. Uno de los regimenes de quimioterapia que ha demostrado ser tener una mayor eficacia es la quimioterapia basada en cisplatino en combinación con paclitaxel. Uno de los problemas que existe en el tratamiento con quimioterapia en CPCNP son los efectos secundarios relacionados al tratamiento los cuales han demostrado ser menores en aquellos pacientes que tienen un buen estado de la nutrición. Por lo que este estudio pretende analizar el beneficio “extra” de una suplementación alimentaria con una fórmula con EPA y DHA y de una asesoría dietética sobre los efectos adversos causados por la quimioterapia y la calidad de vida en los pacientes que tengan el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**¿Qué debo hacer?**

Usted debe estar dispuesto para que se obtengan dos muestras de sangre previas al inicio de la quimioterapia y posterior al tercer ciclo, con el fin de analizar factores bioquímicos. Así mismo estar dispuesto a que le realicen evaluaciones clínicas, del estado de nutrición, en los cuales se tomarán medidas antropométricas (bioimpedancia bioeléctrica, peso y estatura) y aplicación de cuestionarios para analizar hábitos de alimentación y calidad de vida.

**¿Cuáles son los posibles beneficios por participar?**

No hay un beneficio directo para usted por participar en este estudio. No obstante, esta investigación puede contribuir a nuestra comprensión del cáncer y puede finalmente llevar a mejoras en el tratamiento.

**¿Qué derechos tengo de ver los resultados del estudio y mis datos personales?**

El propósito de este estudio no es proporcionarle los resultados de las pruebas. Usted tiene derecho de solicitar información acerca de cualquier dato personal que el médico pueda tener acerca de usted. Usted también tiene el derecho de solicitar que cualquier error en sus datos personales sea corregido.

**¿Qué derecho tengo con respecto a los resultados del estudio de investigación?**

Cualquier información derivada, directa o indirectamente de este estudio, así como también cualquier prueba diagnóstica o medicamento desarrollado directa o indirectamente como resultado de este estudio, no es propiedad suya.

Tenga en cuenta que los resultados del estudio pueden publicarse en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

**¿Puedo retirar mi consentimiento?**

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. Usted debe comunicarse con su médico y hacerle conocer que no desea participar, su atención clínica no será afectada en ningún modo.

Su consentimiento para utilizar sus datos de estudio no tienen una fecha de vencimiento específica, pero usted puede retirarlo en cualquier momento escribiendo al investigador principal a la dirección que figura a continuación. Si usted retira su consentimiento, no se utilizarán más sus datos del estudio.

### **¿Con quién debo comunicarme si necesito más información o ayuda?**

En caso de una lesión relacionada con el estudio o siempre que usted tenga preguntas acerca del estudio o de la medicación del mismo, por favor comuníquese con:

Coordinador del estudio: Dr. Oscar Arrieta Rodríguez  
Teléfono: 56 28 04 00 Ext. 832  
Dirección: Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI,  
C. P. 14080, México, D. F.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como sujeto de la investigación, puede comunicarse con:

Comité de Ética: Dr. Juan W. Zinser Sierra  
Teléfono: 56 28 04 00 Ext. 338



Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

Por medio de la presente declaro que se me ha proporcionado información acerca del protocolo:

En el que participaré de manera voluntario, doy mi consentimiento para que se obtengan dos muestras de sangre previa al inicio de la quimioterapia y posterior al segundo ciclo, con el fin de analizar factores bioquímicos.

Así mismo, se realizarán evaluaciones clínicas, de la nutrición en los cuales se tomarán medidas antropométricas (bioimpedancia bioeléctrica, peso y estatura) y aplicación de cuestionarios para analizar hábitos de alimentación y calidad de vida. Estos estudios serán pagados por la investigación y no son gastos extras para mí.

Sé que puedo retirarme de manera voluntaria si así lo decido y esto no tendrá repercusiones en recibir mi tratamiento con quimioterapia.

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador  
Dr. Oscar Arrieta Rodríguez  
Departamento de Oncología Médica  
Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando No. 22 Col Sección  
XVI  
Delegación Tlalpan, C.P. 14088 México  
D. F. Tel: 5628/0400/ 56551055  
FAX 55734651

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

Fecha \_\_\_\_\_

### Anexo 3. Menús estandarizados

**Menús estándar con diferentes kcal/día, distribución 20% proteínas, 30% lípidos, 55% hidratos de carbono.**

#### *Plan de alimentación 1200*

	1	2	3	4	5	6	7
Desayuno	1 pieza de pan dulce 1 vaso con	1 telera con frijoles y	1 huevo en salsa roja	1 huevo frito con ejote	1 taza de atole de avena	2 tacos dorados con poco	1 plato con calabacitas a la



	leche entera 2 piezas de fruta	queso 1 vaso de jugo de fruta	1 taza de fruta picada Café con o sin azúcar 2 tortillas de maíz	1 bolillo completo 2 tazas de fruta Café o té con o sin azúcar	con agua 1/2 bolillo con aguacate y queso 1 pieza de fruta	aceite con tortilla de maíz de frijoles y nopales 1 pieza de fruta 1 taza de te con 1/2 cucharadita de azúcar	mexicana guisadas con poco aceite con 2 tortillas de maíz 1 taza de atole con agua con azúcar
Comida	1 taza de Sopa de arroz con chicharos y frijoles 1 Enchilada roja con 1 pieza de pollo cocida 1 pieza de fruta agua de sabor	Consomé de pollo con 1 taza de verduras Pollo en salsa verde con 1 taza de nopales Agua de sabor 2 tortillas de maíz 1 pieza de fruta	1 taza de sopa de pasta 1 sope de maíz frito con frijoles Y 1/2 pieza de pollo 1 pieza de fruta Agua de sabor endulzada	1/2 Sopa de lentejas 2 Chayotes rellenos de queso y jamón 2 Tortillas de maíz 1 pieza de fruta	1 taza de sopa de verduras 2 Tostadas de pollo con lechuga, frijoles y salsa al gusto 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de arroz con chicharos 1 pieza de pollo asada con zanahoria y lechuga 1 tortilla 1 pieza de fruta Agua de sabor	Sopa de habas Caldo de res con verduras 2 tortillas de maíz 1 pieza de fruta Agua de sabor
Cena	Ensalada de verdura cocida Café o té con 3 galletas dulces	Atole con leche con azúcar 1/2 bolillo	1 Pan tostado con 1 cucharadita de mermelada 1 vaso de leche	1 taco de queso con salsa Café con leche con azúcar	1 taza de café con leche Fruta con miel	1 taza de atole con leche y azúcar con 1 pieza de fruta	1 vaso de leche entera con 1/2 bolillo con cajeta

*Plan de alimentación 1400*

	1	2	3	4	5	6	7
Desayuno	1 huevo revuelto con 1 taza de nopales con poco aceite 1 tortilla de maíz	1 quesadilla de hongos con queso con poco aceite 1 pieza de fruta	1/2 telera con aguacate y queso 1 pieza de fruta 1/2 pieza de pan	1 taco de queso fresco con 1 taza de verduras cocidas 1/2 pieza de pan dulce	1 huevo revuelto con jamón y calabacita 1 tortilla 1/2 pieza de pan	1 quesadilla de pollo con hongos 1/2 pieza de pan dulce	1 torta de jamón con aguacate 1 gelatina de agua 1 pieza de fruta Té o café

	1 pieza de fruta ½ pan dulce 1 taza de té con miel o azúcar	3 galletas dulces 1 taza de té con miel o azúcar	dulce 1 taza de té o café con miel o azúcar	1 pieza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	dulce 1 pieza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	1 taza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	con azúcar
Comida	1 plato con sopa de verduras guisadas con poco aceite 2 enfrijoladas preparadas con poco aceite y lechuga 1 taza de fruta picada Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas con ½ plátano y poco aceite 1 plato con calabacitas guisadas con jitomate, elote y poco aceite 2 tortillas de maíz Agua de sabor al gusto	1 plato de frijoles Chayotes rellenos con queso 1 taza 2 tortillas de maíz 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de habas Ejotes, elote y calabacitas guisadas con poco aceite 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de pasta 1 taza de nopales en salsa verde con frijoles 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de arroz con frijoles papas en salsa verde 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas Calabacitas con elote en caldillo de jitomate 1 tortilla 1 pieza de fruta Agua de sabor
Cena	1 vaso con leche entera con mermelada 3 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de leche con café y azúcar ½ pieza de pan dulce 1 taza de fruta picada	1 taza de atole de avena con leche y azúcar 1 pieza de fruta	1 taza de café con leche 3 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 vaso con leche entera 1 rebanada de pan con mermelada 1 pieza de fruta	1 taza de atole con leche de harina de maíz 1 pieza de fruta	1 vaso con leche ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta

*Plan de alimentación 1600*

	1	2	3	4	5	6	7
Desayuno	1 huevo revuelto con frijoles y 1 taza de nopales con poco aceite 1 tortilla de maíz	1 quesadilla de hongos con queso con poco aceite y frijoles	½ telera con aguacate, queso y frijoles 1 pieza de fruta ½ pieza de pan	1 taco de frijoles con queso fresco 1 taza de verduras cocidas ½ pieza de pan dulce	1 huevo revuelto con jamón y calabacita 1 tortilla 1/2 pieza de pan dulce	1 quesadilla de pollo con hongos 1 taza de frijoles refritos 1/2 pieza	1 torta de jamón con frijoles y aguacate 1 gelatina de agua 1 pieza de fruta Té o café

	1 pieza de fruta ½ pan dulce 1 taza de té con miel o azúcar	1 pieza de fruta 3 galletas dulces 1 taza de té con miel o azúcar	dulce 1 taza de té o café con miel o azúcar	1 pieza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	1 pieza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	de pan dulce 1 taza de fruta 1 taza de té o café con azúcar	con azúcar
Comida	1 plato con sopa de verduras guisadas con poco aceite 2 enfrijoladas con pollo preparadas con poco aceite y lechuga 1 taza de fruta picada Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas con ½ plátano y poco aceite 1 plato con calabacita con pollo guisadas con jitomate, elote y poco aceite 2 tortillas de maíz Agua de sabor	1 plato de frijoles Chayotes rellenos con queso y jamón 2 tortillas de maíz 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de habas Ejotes, elote y calabacitas guisadas con poco aceite y queso Oaxaca 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de pasta 1 taza de nopales con pollo en salsa verde con frijoles 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de arroz con frijoles papas con pollo en salsa verde 2 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas Calabacitas rellenas con queso en caldillo de jitomate 1 tortilla 1 pieza de fruta Agua de sabor
Cena	1 vaso con leche entera con mermelada 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de leche con café y azúcar 1 pieza de pan dulce 1 taza de fruta picada	1 taza de atole de avena con leche y azúcar 3 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de café con leche 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 vaso con leche entera 2 rebanadas de pan con mermelada 1 pieza de fruta	1 taza de atole con leche de harina de maíz ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta	1 vaso con leche 1 pieza de pan dulce 1 pieza de fruta

## Plan de alimentación 1800

	1	2	3	4	5	6	7
Desayuno	1 huevo revuelto con frijoles y 1 taza de nopales con poco aceite 1 tortilla de maíz 1 pieza de fruta con miel ½ pan dulce 1 taza de té	1 quesadilla de hongos con queso con poco aceite y frijoles 1 pieza de fruta con miel 3 galletas dulces 1 taza de té con 2	½ telera con aguacate, queso y frijoles 1 pieza de fruta con miel ½ pieza de pan dulce 1 taza de té o café con 2 cucharaditas de miel o	1 taco de frijoles con queso fresco 1 taza de verduras cocidas ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta con miel 1 taza de té	1 huevo revuelto con jamón y calabacita 1 tortilla 1/2 pieza de pan dulce 1 pieza de fruta con miel 1 taza de té o café con 2 cucharaditas	1 quesadilla de pollo con hongos 1 taza de frijoles refritos 1/2 pieza de pan dulce 1 taza de fruta con miel 1 taza de té o café con 2	1 torta de jamón con frijoles y aguacate 1 gelatina de agua 1 pieza de fruta con miel Té o café con 2 cucharaditas de azúcar

	con 2 cucharaditas de miel o azúcar	cucharaditas de miel o azúcar	azúcar	o café con 2 cucharaditas de azúcar	de azúcar l	cucharaditas de azúcar	
Comida	1 plato con sopa de verduras guisadas con poco aceite 3 enfrijoladas con pollo preparadas con poco aceite y lechuga 1 taza de fruta picada Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas con ½ plátano y poco aceite 1 plato con calabacita con pollo guisadas con jitomate, elote y poco aceite 3 tortillas de maíz Agua de sabor	1 plato de frijoles Chayotes rellenos con queso y jamón 3 tortillas de maíz 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de habas Ejotes, elote y calabacitas guisadas con poco aceite y queso Oaxaca 3 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de pasta 1 taza de nopales con pollo en salsa verde con frijoles 3 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de arroz con frijoles papas con pollo en salsa verde 3 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas Calabacitas rellenas con queso en caldillo de jitomate 3 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor
Cena	1 vaso con leche entera con mermelada 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de leche con café y azúcar 1 pieza de pan dulce 1 taza de fruta picada	1 taza de atole de avena con leche y azúcar 3 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de café con leche 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 vaso con leche entera 2 rebanadas de pan con mermelada 1 pieza de fruta	1 taza de atole con leche de harina de maíz ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta	1 vaso con leche 1 pieza de pan dulce 1 pieza de fruta

### *Plan de alimentación 2000*

	1	2	3	4	5	6	7
Desayuno	1 huevo revuelto con frijoles y 1 taza de nopales con poco aceite 2 tortilla de maíz 1 pieza de fruta con miel ½ pan dulce 1 taza de té	2 quesadillas de hongos con queso con poco aceite y frijoles 1 pieza de fruta con miel 3 galletas dulces 1 taza de té	1 telera con aguacate, queso y frijoles 1 pieza de fruta con miel ½ pieza de pan dulce 1 taza de té o café con 2 cucharaditas de miel o	2 tacos de frijoles con queso fresco 1 taza de verduras cocidas ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta con miel 1 taza de té	1 huevo revuelto con jamón y calabacita 2 tortillas 1/2 pieza de pan dulce 1 pieza de fruta con miel 1 taza de té o café con 2 cucharaditas	2 quesadillas de pollo con hongos 1 taza de frijoles refritos 1/2 pieza de pan dulce 1 taza de fruta con miel 1 taza de té	1 torta de jamón con frijoles y aguacate ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta con miel Té o café con 2 cucharaditas de azúcar

	con 2 cucharaditas de miel o azúcar	con 2 cucharaditas de miel o azúcar	azúcar	o café con 2 cucharaditas de azúcar	de azúcar l	o café con 2 cucharaditas de azúcar	
Comida	1 plato con sopa de verduras guisadas con poco aceite 4 enfrijoladas con pollo preparadas con poco aceite y lechuga 1 taza de fruta picada con miel Agua de sabor	1 plato de sopa de lentejas con ½ plátano y poco aceite 1 plato con calabacita con pollo guisadas con jitomate, elote y poco aceite 4 tortillas de maíz Agua de sabor 1 pedazo de ate	1 plato de frijoles Chayotes rellenos con queso y jamón 4 tortillas de maíz 1 pieza de fruta con miel Agua de sabor	1 plato de sopa de habas Ejotes, elote y calabacitas guisadas con poco aceite y queso Oaxaca 4 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor 1 pedazo de ate	1 plato de sopa de pasta 1 taza de nopales con pollo en salsa verde con frijoles 4 tortillas 1 pieza de fruta con miel Agua de sabor	1 plato de arroz con frijoles papas con pollo en salsa verde 4 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor 1 vaso de gelatina con azúcar	1 plato de sopa de lentejas Calabacitas rellenas con queso en caldillo de jitomate 4 tortillas 1 pieza de fruta Agua de sabor 1 vaso de gelatina con azúcar
Cena	1 vaso con leche entera con mermelada 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de leche con café y azúcar 1 pieza de pan dulce 1 taza de fruta picada	1 taza de atole de avena con leche y azúcar 3 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 taza de café con leche 6 galletas dulces 1 pieza de fruta	1 vaso con leche entera 2 rebanadas de pan con mermelada 1 pieza de fruta	1 taza de atole con leche de harina de maíz ½ pieza de pan dulce 1 pieza de fruta	1 vaso con leche 1 pieza de pan dulce 1 pieza de fruta

#### Anexo 4. Resultados de alimentos de mayor consumo por grupo de alimentos en 421 pacientes del INCAN.

##### Cuadro 1. Frecuencia de consumo de lácteos

Lácteos	%
Un vaso de leche entera	61.03
Una rebanada de queso fresco o 1/4 de cottage	46.75
Una rebanada de queso oaxaca	41.55
Una rebanada de queso manchego o chihuahua	16.88
Una cucharada de queso crema	12.55

Una taza de yogurt o búlgaros	36.36
Un barquillo con helado de leche	11.25

### **Cuadro 2. Frecuencia de consumo de Frutas**

Frutas	%
Un plátano	68.83
Una naranja	52.38
Un vaso con jugo de naranja o toronja	38.96
Una rebanada de melón	41.12
Una manzana fresca	58.87
Una rebanada de sandía	28.13
Una rebanada de piña	19.04
Una rebanada de papaya	58.00
Una pera	37.66
Un mango	35.49
Una mandarina	35.06
Una porción de fresas (+ de 10)	13.85
Un durazno, chabacano o nectarina	28.57
Una porción de uvas (+ de 10)	31.60
Una tuna	27.27
Una porción de ciruelas	14.28
Una rebanada de mamey	6.49
Un zapote	5.19

### **Cuadro 3. Frecuencia de consumo de Carnes y embutidos**

Carnes y embutidos	%
Un huevo de gallina	70.12
Una pieza de pollo	82.25
Una rebanada de jamón	43.72
Un plato de carne de res	49.35
Un plato de carne de cerdo	16.01
Una porción de atún	16.88
Un pedazo de chicharrón	16.01
Una salchicha	13.85
Una rebanada de tocino	3.46

Un bisteck de hígado o higaditos de pollo	15.58
Un trozo de chorizo o longaniza	12.55
Un plato de pescado fresco	24.67
Un plato de sardinas	5.19
Media taza de mariscos	5.19
Un plato de carnitas	4.76
Un plato de barbacoa	4.32

#### Cuadro 4 Frecuencia de consumo de Verduras

<b>Verduras</b>	<b>%</b>
Un jitomate en salsa o guisado	86.14
Un jitomate crudo en ensalada	65.36
Una papa o un camote	61.90
Media taza de zanahoria	55.41
Una hoja de lechuga	56.27
Media taza de espinacas u otra verdura verde	48.91
Media taza de calabacitas o chayotes	62.77
Media taza de nopalitos	63.20
Un plato de sopa o crema de verduras	40.69
Medio aguacate	48.48
Media taza de flor de calabaza	21.21
Media taza de coliflor	21.64
Media taza de ejotes	35.49
Una cucharadita de salsa, picantes o chile con los alimentos	58.00
Chiles de lata	28.13
Un platillo con chile seco	22.94
Un elote	29.87

#### Cuadro 5 Frecuencia de consumo de leguminosas

<b>Leguminosas</b>	<b>%</b>
Un plato de frijoles	71.42
Media taza de chícharos	22.94
Un plato de habas verdes	9.09
Un plato de habas secas	9.95
Un plato de lentejas o garbanzos	17.31

#### Cuadro 6. Frecuencia de consumo de cereales

<b>Cereales</b>	<b>%</b>
Una tortilla de maiz	83.98
Una tortilla de harina	29.87
Una rebanada de pan blanco de caja	35.93
Una rebanada de pan integral de caja	32.03
Un bolillo o telera	73.59
Una pieza de pan dulce	65.36
Un plato de arroz	78.78
Un plato de sopa de pasta	73.16
Un plato de avena	41.99
Un tazón de cereal de caja	24.24
Cereal alto en fibra	4.76

### Cuadro 7. Frecuencia de consumo de golosinas

<b>Golosinas</b>	<b>%</b>
Una rebanada de pastel	7.79
Una cucharada de ate, de miel, mermelada, cajeta o leche condensada	13.41
Una cucharada de chocolate en polvo	12.12
Una tablilla de chocolate	11.68
Una bolsa de frituras	10.38

### Cuadro 8. Frecuencia de consumo de bebidas

<b>Bebidas</b>	<b>%</b>
Un refresco de cola mediano	27.27
Un refresco gaseoso de sabor	25.54
Un refresco dietético	4.32
Un vaso de agua de sabor azucarada	56.27
Una taza de café sin azúcar	25.10
Una taza de atole sin leche	25.97
Una taza de atole con leche	29.43
Una cerveza	5.19
Una copa de mesa	2.59



Una bebida con ron, brandy, tequila, vodka, etc. 4.32

### **Cuadro 9. Frecuencia de consumo de antojitos**

<b>Antojitos</b>	<b>%</b>
Un taco al pastor	8.65
Un sope o quesadilla	23.80
Un plato con pozole	4.32
Un tamal	20.77

### **Anexo 5. Plan de trabajo**

#### **Captación de Pacientes:** Consulta externa de Oncología del INCAN

Pacientes que cumplan con los criterios de selección, que acepten participar y que firmen el consentimiento informado. El oncólogo clínico realizará la evaluación completa, dará la orden de laboratorios (biometría hemática, pruebas de función hepática, TNF- $\alpha$ ) y anotará en la libreta del consultorio día y hora de cita para evaluación nutricional.

### Cita Nutrición. Tiempo 0 (evaluación inicial)

1. En lo que el paciente está en la sala de espera, pedir que llene el cuestionario autoaplicable SNUT **tiempo 0** (anexo 1).
2. Abrir un nuevo expediente. Explicar y entregar consentimiento informado, proceder a firma y anexar al expediente.
3. Llenar formato de recolección de datos (anexo 2) **por escrito** y anexar al expediente para posteriormente vaciar los datos a la **base de datos tiempo 0** en Excel con las variables codificadas y enviar únicamente la **base de datos tiempo 0 (Excel)** a Geraldine.  
Nota: llenar la parte de toxicidad no hematológica con base en grados de CTCAE (anexo 3).
4. Medición de peso y estatura, registro en formato de recolección de datos tiempo 0.
5. Llenar evaluación global subjetiva **tiempo 0** (anexo 4) **por escrito** y anexar a expediente, llenar en el cuadro correspondiente en el formato de recolección de datos clasificación A, B o C.
6. Revisar que el SNUT esté correctamente llenado, de no ser así, preguntar al paciente por los ítems que están en duda, una vez revisado, colocar el SNUT en carpeta de SNUTS para analizar (ver nota al final de bloque cita nutrición tiempo 0).
7. Calcular requerimientos con 30kcal/kg peso teórico. Asignar el menú al **tiempo 0** (anexo 5) con el número de calorías más cercano al GET, entregar al paciente y explicar que es un menú de 10 días cíclico, que tiene que repetirlo hasta la siguiente cita.
8. Se aleatorizará para ser incluido en uno de los dos grupos:  
GRUPO A: pacientes con **terminación par**, recibirán asesoría dietética **y suplemento**. GRUPO B: pacientes con terminación non, recibirán asesoría dietética.
9. Llevar al paciente a la realización de estudio BIA.
10. A los pacientes del grupo A, se les dará la dotación de 24 latas de suplemento (Diana) y se les entregará su cuadernillo prosure y la **indicación precisa** de que deberán llevar las latas vacías y el cuadernillo en su próxima cita para entregar otras 24 latas (Diana), firma de sección de compromiso de formato de recolección de datos (anexo 2).
11. Indicar al paciente que su próxima cita será cuando termine su segundo ciclo de quimioterapia.  
**Nota importante:** el oncólogo médico será el responsable de citar nuevamente al paciente al término de su primer ciclo, debido a que las fechas pueden variar.

\*Guardar SNUT en carpeta de: "SNUTS para analizar", que la Lic. Karla Sánchez recogerá semanalmente para procesar en el software correspondiente para obtener los resultados. Una vez realizado este procedimiento, se regresarán con la hoja de resultados para ser anexados al expediente de cada paciente. Recolectar datos en base de **datos tiempo 0**.

\*Una vez que estén los resultados de laboratorio, proceder a la recolección de los mismos y escribir en la hoja de recolección de datos en el apartado de laboratorios, valor y grado de toxicidad hematológica con criterios de CTCAE y anexar a base de datos general.

### **Cita Nutrición. Tiempo 1 (término de segundo ciclo, inicio del 3ro)**

1. En lo que el paciente está en la sala de espera, pedir que llene el cuestionario autoaplicable SNUT (**tiempo 1**) (anexo 6).
2. Tomar del archivo el expediente del paciente, completar en formato de recolección de datos (anexo 2) **por escrito, los datos de tiempo 1** para posteriormente vaciar los datos a la base de datos en Excel **tiempo 1** con las variables codificadas y enviar a Geraldine.  
Nota: llenar la parte de toxicidad no hematológica con base en grados de CTCAE (anexo 3).
3. Medición de peso y estatura, registro en formato de recolección de datos tiempo 1.
4. Llenar evaluación global subjetiva (**tiempo1**) (anexo 7) **por escrito** y anexar a expediente, llenar en el cuadro correspondiente en el formato de recolección de datos tiempo 1 clasificación A, B o C.
5. Revisar que el SNUT esté correctamente llenado, de no ser así, preguntar al paciente por los ítems que están en duda.
6. Asignar el menú **tiempo 1** (anexo 8) con el número de calorías asignado **desde el tiempo 0**, entregar al paciente. **Nota importante:** no hay cambio de requerimientos, se continúa con el menú de calorías asignado al tiempo 0.
7. ÚNICAMENTE GRUPO A: los pacientes recibirán nueva dotación de 24 latas (Diana) de **suplemento y cuadernillo** con la **indicación precisa** de que deberán llevar las latas vacías y el diario en una semana (Diana).
8. Llevar al paciente a la realización de estudio BIA.
9. Indicar al paciente que regresará a su cita de seguimiento cuando termine su cuarto ciclo de quimioterapia.

**Nota importante:** el oncólogo médico será el responsable de citar nuevamente al paciente al término de su primer ciclo, debido a que las fechas pueden variar.

\*Guardar SNUT en carpeta de: “SNUTS para analizar”, que la Lic. Karla Sánchez y/o Cindy Rodríguez recogerán semanalmente para procesar en el software correspondiente para obtener los resultados. Una vez realizado este procedimiento, se regresarán con la hoja de resultados para ser anexados al expediente de cada paciente.

\*Una vez que estén los resultados de laboratorio, proceder a la recolección de los mismos y escribir en la hoja de recolección de datos en el apartado de laboratorios **tiempo 1**, grado de toxicidad y anexar a base de datos general.

### **Cita Nutrición. Tiempo 2 (evaluación final, termino del 4to ciclo, inicio del 5to)**

1. En lo que el paciente está en la sala de espera, pedir que llene el cuestionario autoaplicable SNUT (**tiempo 2**) (anexo 8).
2. Tomar del archivo el expediente del paciente, completar en formato de recolección de datos (anexo 2) **por escrito, los datos de tiempo 2** para posteriormente vaciar los datos a la base de datos en Excel **tiempo 2** con las variables codificadas y enviar a Geraldine.  
Nota: llenar la parte de toxicidad no hematológica con base en grados de CTCAE (anexo 3).
3. Medición de peso y estatura, registro en formato de recolección de datos tiempo 2.
4. Llenar evaluación global subjetiva (**tiempo2**) (anexo 9) **por escrito** y anexar a expediente, llenar en el cuadro correspondiente en el formato de recolección de datos tiempo 2 clasificación A, B o C.
5. Revisar que el SNUT esté correctamente llenado, de no ser así, preguntar al paciente por los ítems que están en duda.
6. Recibir las 24 latas vacías (Diana) y cuadernillo (anexar a expediente), llenar en la sección de seguimiento del formato de recolección de datos.
7. Llevar al paciente a la realización de estudio BIA.

\*Guardar SNUT en carpeta de: "SNUTS para analizar", que la Lic. Karla Sánchez recogerá semanalmente para procesar en el software correspondiente para obtener los resultados. Una vez realizado este procedimiento, se regresarán con la hoja de resultados para ser anexados al expediente de cada paciente.

\*Una vez que estén los resultados de laboratorio, proceder a la recolección de los mismos y escribir en la hoja de recolección de datos en el apartado de laboratorios **tiempo 2**, grado de toxicidad y anexar a base de datos general.

**Anexo 6. Toxicidad. Criterios CTCAE V.3.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 3.0 National Cancer Institute

<b>Grado</b>						
<b>Evento adverso</b>	<b>Nombre corto</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Fatiga (astenia, letargia, malestar)	Fatiga	Fatiga media	Moderada ó que causa dificultad	Fatiga severa	Incapacitante	-----
Pérdida de peso	Pérdida de peso	5 a <10% , intervención o	10-<20% , apoyo nutricio	≥ 20%, indicación NPT	-----	-----

		apoyo no indicado	indicado	o alimentación por sonda		
Muerte no asociada con término médico CTCAE (Criterios comunes de terminología para eventos adversos) Elegir: Muerte Progresión de la enfermedad Falla orgánica múltiple Muerte repentina	Muerte no asociada con término CTCAE	-----	-----	-----	-----	Muerte
Anorexia	Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Toma o consumo oral alterada, sin pérdida de peso significativa o malnutrición indicada suplemento nutricio oral	Asociada con pérdida de peso significativa o malnutrición (ej.: alimentación oral inadecuada Indicación Alimentación por sonda o NPT	Amenaza de vida	Muerte
Diarrea	Diarrea	Aumento de < 4 deposiciones por día, aumento en salida por ostomía	Aumento de 4-6 deposiciones por día, aumento moderado por salida de ostomía	Aumento de $\geq$ 7 deposiciones Incontinencia, Hospitalización, Incremento severo de salida por ostomía	Amenaza de vida (ej. Colapso hemodinámico)	Muerte
Constipación	Constipación	Síntomas intermitentes u ocasionales: uso ocasional de laxantes suaves, modificaciones dietéticas o enema	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes o enema indicado	Síntomas de obstipación con evacuación manual indicada	Amenaza de vida (obstrucción, megacolon tóxico)	Muerte
<b>Grado</b>						
<b>Evento adverso</b>	<b>Nombre corto</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Distensión abdominal	Distensión	asintomático	Sintomático, pero que no interfiere con función gastrointestinal	Sintomático, que interfiere con función gastrointestinal	-----	-----
Nausea	Nausea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de la toma oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición	Toma de calorías inadecuadas, indicación de alimentación por sonda o NPT	Amenaza de vida	Muerte

Alteración del gusto (Disgeusia)	Alteración del gusto	Alteración en el gusto pero sin cambio en la dieta	Alteración en el gusto con cambio en la dieta (ej. Suplementos orales), nocivos o sabores desagradables, pérdida del gusto	-----	-----	-----
Vómito	Vómito	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas, indicación toma de fluidos en 24 hrs	≥ 6 episodios en 24 hrs. Toma de fluidos o indicación de NPT para 24 horas	Amenaza de vida	Muerte
Neuropatía sensorial	Neuropatía sensorial	Asintomático, pérdida de reflejos o parestesias (incluyendo tintineo) pero no interfiere con la función	Alteración sensorial o parestesia ( incluye tintineo) pero no interfiere con la función	Alteración sensorial o parestesia interfiere con la función	Incapacitante	Muerte
Toxicidad hematológica						
Anemia	Niveles de hemoglobina baja en sangre	Normal-10g/dl	10-8 g/dl	8-6.5 g/dl	<6.5g/dl	--
Leucopenia	Niveles de leucocitos bajos en sangre	Normal-3000/mm <sup>3</sup>	3000-2000 /mm <sup>3</sup>	2000-1000 /mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>	--
Neutropenia	Niveles bajos de neutrófilos en sangre	Normal-1500/mm <sup>3</sup>	1500-1000/mm <sup>3</sup>	1000-500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>	--
Trombocitopenia	Niveles bajos de plaquetas en sangre	Normal-75000/mm <sup>3</sup>	75000-50000/mm <sup>3</sup>	50000-25000/mm <sup>3</sup>	<25000/mm <sup>3</sup>	--

## Anexo 7. Hoja de captura de datos

Elaboró \_\_\_\_\_

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICION

Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: F M Expediente \_\_\_\_\_

Teléfono de casa: \_\_\_\_\_ teléfono celular o recados: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años. NSE \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_ Estadio \_\_\_\_\_

Tabaquismo actual: Si No. Cigarros al día: \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_\_ años. Diabetes Si No

**Evaluación antropométrica:**

**Peso habitual** \_\_\_\_\_ kg    **Peso hace 6 meses** \_\_\_\_\_ kg    **Peso hace 2 sem** \_\_\_\_\_ kg

Variable:	Fecha tiempo 0:	Fecha tiempo 1:	Fecha tiempo 2:
Peso: (Kg.)			
Estatura: (m)			
IMC:			
% Peso habitual			
% pérdida peso 6 meses			
% pérdida peso 2 semanas			
BIA %grasa/% MLG			
Ángulo de fase			
EGS	<b>A B C</b>	<b>A B C</b>	<b>A B C</b>

**Evaluación bioquímica:**

Variable:	Fecha tiempo 0:	Grado	Fecha tiempo 1:	Grado	Fecha tiempo 2:	Grado
Albúmina g/dL						
Proteína C reactiva						
TNF- $\alpha$						
IL-6						
Hemoglobina g/dL						
Hematocrito %						
Plaquetas $\times 10^3$						
Leucocitos $\times 10^3$						
Linfocitos $\times 10^3$						
Neutrófilos $\times 10^3$						

**Evaluación Dietética (SNUT):**

	Fecha tiempo 0:	Fecha tiempo 1:	Fecha tiempo 2:
Kcal.			
proteínas g.			
Lípidos g			
HC g			

**Dieta asignada de:** \_\_\_\_\_ **kcal**

**Toxicidad: tachar la correspondiente**

Variable	Fecha tiempo 0:	Fecha tiempo 1:	Fecha tiempo 2:
Náusea	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
Vómito	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5



Mucositis	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Anorexia	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Diarrea	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Estreñimiento	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Distensión abdominal	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Disgeusia		1	2	3			1	2	3			1	2	3	
Fatiga	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Neuropatía	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Calidad de vida															
ECOG															

***Recordatorio de 24 hrs (medir apego únicamente, llenar con nombre de alimento y cantidades por equivalentes).***

Fecha:	
<b>DESAYUNO</b>	
<b>COLACION</b>	
<b>COMIDA</b>	
<b>COLACION</b>	
<b>CENA</b>	

Fecha:	
<b>DESAYUNO</b>	
<b>COLACION</b>	
<b>COMIDA</b>	

<b>COLACION</b>	
<b>CENA</b>	

Fecha:	
<b>DESAYUNO</b>	
<b>COLACION</b>	
<b>COMIDA</b>	
<b>COLACION</b>	
<b>CENA</b>	

### SECCIÓN DE SEGUIMIENTO

#### Evaluación 0:

Fecha evaluación basal: \_\_\_\_\_ Asignación grupo: A B

#### Evaluación 1:

Fecha de evaluación 1: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio ciclo 2 \_\_\_\_\_

Fecha de término ciclo 2 \_\_\_\_\_

Entrega al paciente: \_\_\_\_\_ latas. Entrega al paciente cuadernillo: Si No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### Evaluación 2:

Fecha de evaluación 1: \_\_\_\_\_ Entrega el paciente: \_\_\_\_\_ latas vacías

Entrega el cuadernillo: Si No.

Fecha de inicio ciclo 4 \_\_\_\_\_ Fecha de término ciclo 4 \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Sólo para grupo B (suplemento):

Compromiso:

Yo \_\_\_\_\_ con fecha \_\_\_\_\_ recibo la cantidad de \_\_\_\_\_ latas para mi **consumo personal**, como parte del protocolo de investigación “uso de suplemento alimenticio en pacientes oncológicos” al que he aceptado participar, me comprometo a tomar 2 latas/día y registrar en el cuadernillo que me ha sido proporcionado todos los datos diariamente, así mismo, en mi próxima cita, me comprometo a traer el cuadernillo y las 60 latas vacías.

Firma: \_\_\_\_\_

Anexo 8. Cuestionario de frecuencia de consumo SNUT ®

## SNUT

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

TALLA: \_\_\_\_\_

Durante el año previo a este día, con que frecuencia consumió usted los siguientes productos?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna, la opción que considere más cercana a su realidad.







93	ACEITE DE CARTAMO												
94	ACEITE DE OLIVO												
95	UNA CUCHARADITA DE MARGARINA												
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA												
97	UNA CUCHARADITA DE CREMA												
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA												
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL												
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL												
	<b>ANTOJITOS</b>												
101	UN TACO AL PASTOR												
102	UN SOPE O QUESADILLA												
103	UN PLATO CON POZOLE												
104	UN TAMAL												

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café. Licuado, aguas frescas, etc. \_\_\_\_\_ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Se come usted el pellejo de pollo? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Se come usted el gordito de la carne? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplementos de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

## Anexo 9. Evaluación Global Subjetiva

<p><b>1. PESO</b></p> <p>El resumen de mi peso actual y habitual:</p> <p>Yo peso actualmente      kilos Yo mido                              metros</p> <p>Hace un mes pesaba              kilos Hace seis meses pesaba          kilos</p> <p>Durante las pasadas dos semanas mi peso: Bajo<sub>(1)</sub>    no cambio<sup>28</sup>    incremento<sup>28</sup></p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p><b>2. INGESTA DE ALIMENTOS</b></p> <p>Comparado con mi ingesta normal, mi ingesta actual: No cambio<sup>28</sup>    Aumento    Disminuyo<sub>(1)</sub></p> <p>Ahora como: Comida normal<sub>(1)</sub> licuada<sup>28</sup> Solo líquidos<sup>193</sup> Solo suplementos<sup>193</sup> Muy poco de todo<sub>(4)</sub> Alimentación enteral o parenteral<sup>28</sup></p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. SINTOMAS</b></p> <p>He tenido alguno de los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las ultimas dos semanas</p> <p>Sin problema<sup>28</sup> Sin apetito<sup>193</sup>              Vomito<sup>193</sup> nausea<sub>(1)</sub>                      Diarrea<sup>193</sup> Constipación<sub>(1)</sub>              Boca seca<sub>(1)</sub> Dolor en la boca<sup>28</sup>              Se llena rápido<sub>(1)</sub> Disgeusia<sub>(1)</sub>                      El olor me molesta<sub>(1)</sub> Problema al deglutir<sup>28</sup> Dolor; donde? <sup>193</sup> Otro: (1)</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p><b>4. ACTIVIDADES Y FUNCIÓN</b></p> <p>En el pasado mes mi actividad ha sido:</p> <p>Normal sin limitaciones<sup>28</sup></p> <p>No normal pero puedo pararme y hacer actividades normales<sub>(1)</sub></p> <p>No me siento bien estoy en cama o en una silla la mayoría del tiempo<sup>28</sup></p> <p>Puedo hacer muy poca actividad estoy la mayoría del tiempo en cama o en una silla<sup>193</sup></p> <p>En cama<sup>193</sup></p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;"><b>5. ENFERMEDADES RELACIONADAS A LOS REQUERIMIENTOS</b></p>	
<p>Diagnostico:</p> <p>Estadio clínico:</p> <p>Edad:</p> <p><b>6. ESTRÉS METABOLICO</b></p> <p>Sin estrés              bajo estrés              moderado estrés              alto estrés</p>	
<p><b>EVALUACIÓN GLOBAL</b></p> <p>Bien nutrido (SGA-A) Moderadamente nutrido (SGA-B) Desnutrido (SGA-C)</p>	



## de vida QLQ-C30

**EORTC QLQ-C30 (versión 3)**

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas “correctas” o “incorrectas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario?	1	2	3	4

**Durante la semana pasada:**

	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente



ANEXO 2 (Hoja 5/5)



## EORTC QLQ – LC13

Los (las) pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto usted ha experimentado estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor, responda encerrando en un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>Para nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
31. ¿Qué tanto tosió?	1	2	3	4
32. ¿Tosió sangre?	1	2	3	4
33. ¿Le faltó el aire cuando descansaba?	1	2	3	4
34. ¿Le faltó el aire cuando caminaba?	1	2	3	4
35. ¿Le faltó el aire al subir escaleras?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido dolor en la boca o en la lengua?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido dificultad para tragar?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hormigueo en las manos o en los pies?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido caída de cabello o vello?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido dolor en el pecho?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido dolor en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
Si es así, ¿dónde? _____				
43. ¿Tomó alguna medicina para el dolor?				
<b>1 No</b>		<b>2 Sí</b>		
Si es así, ¿qué tanto le ayudó?	1	2	3	4

## Evaluación de calidad de vida

El cuestionario de Calidad de Vida (QLQ-C30 version 3.0) de la EORTC, la organización Europea para la investigación y tratamiento del Cancer, es el producto de más de una década de investigación en colaboración. Se compone de escalas multi-items y uni-items. Incluye 5 escalas funcionales, 3 escalas de síntomas, un estado de salud global y 5 ítems individuales (Cuadro 2)<sup>194</sup>

Los ítems 1 a 28 están codificadas con las mismas 4 posibles respuestas: En absoluto, Un poco, Bastante y Mucho (anexo 5)

Cuadro 1: Conteo del QLQ-C30 versión 3.0

	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
<b>Estatus Global de Salud/CV</b>	QL2	2	6	29,30
<b>Escalas Funcionales</b>				
Funcionamiento Físico	PF2	5	3	1 - 5
Rol Funcional	RF2	2	3	6, 7
Funcionamiento Emocional	EF	4	3	21 - 24
Funcionamiento cognoscitivo	CF	2	3	20, 25
Funcionamiento social	SF	2	3	26, 27
<b>Escalas de síntomas / ítems individuales</b>				
Fatiga	FA	3	3	10, 12, 18
Nausea y Vómito	NV	2	3	14, 15
Dolor	PA	2	3	9, 19
Disnea	DY	1	3	8
Insomnio	SL	1	3	11
Pérdida de apetito	AP	1	3	13
Constipación	CO	1	3	16
Diarrea	DI	1	3	17
Dificultades financieras	FI	1	3	28

Los EORTC QLQ cuenta con un modulo complementario para este tipo de cáncer (QLQ-LC13), el cual comprende 13 preguntas (anexo #) sobre síntomas (tos, hemoptisis, disnea y lugar específico del dolor), efectos adversos relacionados al tratamiento (dolor en la boca, disfagia, neuropatía periférica y alopecia) y medicación de dolor.<sup>194</sup>

Cuadro 3: QLQ-LC13

	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
<b>Escalas de síntomas / ítems individuales</b>				
Disnea	LCDY	3	3	3,4,5
Tos	LCCO	1	3	1
Hemoptisis	LCHA	1	3	2
Dolor en la boca	LCSM	1	3	6
Disfagia	LCDS	1	3	7
Neuropatía periférica	LCPN	1	3	8
Alopecia	LCHR	1	3	9
Dolor en el pecho	LCPC	1	3	10
Dolor en brazo u hombro	LCPA	1	3	11
Dolor en otras partes	LCPO	1	3	12

Todas las escalas y los ítems individuales son medidos en un rango de 0 a 100.

Los ítems incluidos en cada escala se les calcula un conteo crudo (promedio) y para obtener el conteo final se aplican las siguientes formulas:

$$\text{Escalas Funcionales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

$$\text{Escalas de síntomas / Ítems individuales / Estado de Salud Global} \\ S = [(RS - 1) / \text{range}] \times 100$$

El *range* es la diferencia entre el valor máximo posible del conteo crudo y el valor mínimo posible.

Aquellos con un conteo alto para la escala funcional representa un *alto/ saludable nivel de funcionamiento*.

Un conteo alto para el estado de salud global / CV representa una *alta calidad de vida*.

Pero un conteo alto para escalas de síntomas e ítems individuales representa un *alto nivel de sintomatología / problemas*.

## Anexo12. Definición conceptual y operacional de variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional
<b>Estadio</b> Tipo: ordinal	Grado de extensión de la enfermedad. Se utiliza el sistema de estadificación utilizado comúnmente es el propuesto por la UICC en 1997. TNM.	Ver Anexo 1. Clasificación TNM. <sup>195</sup>
<b>Edad</b> Tipo: ordinal	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Se preguntará la fecha de nacimiento de la paciente y de acuerdo a ello se obtendrá la edad de la paciente. Unidad: Años
<b>Sexo</b> Tipo: nominal	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Los conjuntos de características biológicas no son mutuamente excluyentes, ya que existen individuos que poseen ambos, pero estas características tienden a diferenciar a los humanos como hombres y mujeres	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer Unidades: Hombre, mujer
▪ <b>Índice de Masa Corporal</b> Tipo: continua	Índice que evalúa relación que existe entre el peso y la talla.	IMC= Peso (kg)/ Talla <sup>2</sup> (m) Unidad: --
▪ <b>Porcentaje de Peso Habitual</b> Tipo: razón	Relación entre el peso actual y el peso Habitual.  PPH= Peso Actual/ Peso Habitual *100	Desnutrición: Pérdida de peso $\leq$ 5% en el último mes ó $\leq$ 10% en los últimos 6 meses Unidad: porcentaje <sup>196</sup> .
▪ <b>Masa libre de grasa</b> Tipo: continua	Parte de la composición corporal que corresponde al tejido sin grasa. <sup>66</sup>	Se mide en la BIA tetrapolar, Unidades: %, kg
▪ <b>Masa grasa</b> Tipo: continua	Proporción del peso corporal conformado por tejido adiposo <sup>66</sup>	Se mide en la BIA tetrapolar, En los hombres, la grasa corporal puede representar entre el 20 al 25 % del peso corporal. Las mujeres se caracterizan por un porcentaje superior de la grasa corporal en relación con el peso, y puede estar entre el 25 y el 35% Unidades: %, kg
▪ <b>Ángulo de fase</b>	Medida obtenida de la relación entre la R y la Rx, y se calcula directamente de estas, la fórmula utilizada para calcularlo es: refleja la contribución de fluido (resistencia) y de las membranas celulares (capacitancia) del cuerpo humano, y por definición esta positivamente asociado con la capacitancia y negativamente asociado con la resistencia <sup>84</sup> .  $\text{Angulo fase} = \arctan \left( \frac{\text{reactancia}}{\text{resistencia}} \right) \times (180^\circ / \pi)$  Es una medición independiente de las ecuaciones de regresión, y se puede calcular	Se mide en la BIA tetrapolar . Unidades ° (grados)

	aun cuando no es posible estimar la composición corporal y en pacientes en los que no puede medirse peso y talla	
<p>▪ <b>Valoración Global Subjetiva</b> Tipo: ordinal</p>	Método más práctico, rápido y de menor costo usado para hacer una evaluación de la nutrición, que consta de 3 partes: Anamnesis, examen físico y calificación <sup>64</sup> .	<p>A: Pacientes con adecuado estado nutricional B: Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada C: Pacientes que presentan desnutrición severa Unidad: --</p>
<p><b>Consumo energético</b> Tipo: continua</p>	Energía total (Kcal) consumida en promedio al día por un sujeto	<p>Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT <sup>86</sup>. Unidad: kilocalorías</p>
<p><b>Consumo proteínas</b> Tipo continua</p>	proteína (g) consumida en promedio al día por un sujeto	<p>Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT <sup>86</sup>. Unidad: gramos</p>
<p><b>Consumo hidratos de carbono</b> Tipo: continua</p>	proteína (g) consumida en promedio al día por un sujeto	<p>Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT <sup>86</sup>. Unidad: gramos</p>
<p><b>Consumo de grasas</b> Tipo continua</p>	grasa (g) consumidas en promedio al día por un sujeto	<p>Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT <sup>86</sup>. Unidad: gramos</p>
<p><b>Capacidad funcional</b> Tipo: intervalo</p>	<p>Grado de capacidad física o estatus funcional. en el que se encuentra el paciente. Desarrollado por Eastern Cooperative Oncology Group, validada por la OMS. Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.</p>	<p><b>Escala ECOG</b> <sup>197</sup></p> <p>La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ECOG 0:</b> El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.</li> <li>• <b>ECOG 1:</b> El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.</li> <li>• <b>ECOG 2:</b> El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.</li> <li>• <b>ECOG 3:</b> El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.</li> <li>• <b>ECOG 4:</b> El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las</li> </ul>



		<p>actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ECOG 5:</b> Paciente fallecido.</li> </ul>
<b>Calidad de vida</b>	Evalúa la calidad de vida del paciente oncológico, fue recientemente validada en su versión para México en el INCan <sup>198</sup> .	<p>Por cuestionario EORT- QLQC30 <sup>198</sup></p> <p>Escalas funcionales. Se miden del 0-100 siendo la mejor puntuación 100.</p> <p>Escalas sintomáticas. Se miden del 100-0, siendo mejor la puntuación 0.</p>
<b>Proteína C reactiva</b>	Proteína plasmática que aumenta en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	<p>Para su análisis se requiere de suero o plasma heparinizado. La sangre se centrifuga a 2 000 rpm durante 10 minutos, posteriormente se extrae el suero del paciente y este se almacena a -70 °C hasta el momento del análisis. Los niveles plasmáticos se determinan con la técnica immunoturbidimetric method (Unicel DXC600i, IZASA-Bekman coulter. (Sanchez-Lara, 2012 #402).</p> <p>Valores normales INCan: 0.1 a 1 mg/dL</p>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Citoquina con actividad inflamatoria	<p>Análisis de ELISA. Extracción de 1.2 ml de sangre en un frasco con EDTA. La sangre se centrifuga a 2 000 rpm durante 10 minutos, posteriormente se extrae el suero del paciente y este se almacena a -70 °C hasta el momento del análisis. Las concentraciones plasmáticas se miden siguiendo las instrucciones de <i>estuche</i> de ELISA (Quantikine TNF-<math>\alpha</math> R &amp; D Systems, Inc.). Los ensayos se realizan por duplicado y los resultados se grafican para obtener las concentraciones de por cada paciente.</p>
<b>IL-6</b>	Citoquina con actividad antiinflamatoria glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos., es una citoquina con actividad antiinflamatoria	<p>Análisis de ELISA. Extracción de 1.2 ml de sangre en un frasco con EDTA. La sangre se centrifuga a 2 000 rpm durante 10 minutos, posteriormente se extrae el suero del paciente y este se almacena a -70 °C hasta el momento del análisis. Las concentraciones plasmáticas se miden siguiendo las instrucciones de <i>estuche</i> de ELISA (Quantikine Human IL-6.). Los ensayos se realizan por duplicado y los resultados se grafican para obtener las concentraciones de por cada paciente.</p>
<b>Índice neutrófilos linfocitos</b>	Cuenta absoluta de neutrófilos dividido entre la cuenta absoluta de linfocitos. Es un índice	Se calcula dividiendo los valores de la biometría hemática de rutina <sup>159</sup> .

	de inflamación	NLR $\geq$ 5 indica respuesta inflamatoria sistémica
<b>Índice plaquetas linfocitos</b>	Cuenta absoluta de plaquetas dividido entre la cuenta absoluta de linfocitos. Es un índice de inflamación	Se calcula dividiendo los valores de la biometría hemática de rutina <sup>159</sup> . PLR $\geq$ 150 indica respuesta inflamatoria sistémica.
<b>Respuesta</b>	Respuesta al tratamiento oncológico, en tumores mesurables (>20 mm)	Es determinado por el oncólogo Médico, con base a la medición tumoral basal y después del tratamiento, por medio de TAC, con base a los criterios del Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) <sup>161</sup> . Respuesta completa = desaparición de lesión Respuesta parcial: reducción de al menos 30% de la suma del diámetro longitudinal o de la lesión, comparada con el diámetro longitudinal basal. Enfermedad estable: sin incremento suficiente, tomando como referencia la más pequeña suma de diámetro longitudinal desde que el tratamiento comenzó Progresión de la enfermedad: incremento de al menos 20% tomando como referencia el número más pequeño de la suma de diámetro longitudinal, desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más nuevas lesiones.
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mortalidad.</b></li> <li>▪ <b>Supervivencia global</b></li> <li>▪ <b>Tipo:</b> nominal</li> </ul>	Muerte del paciente. Supervivencia global: tiempo desde la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte debido a la patología oncológica.	Si No Días, meses.
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Supervivencia libre de progresión</b></li> <li>▪ <b>Tipo:</b> nominal</li> </ul>	Tiempo desde la fecha de diagnóstico y la fecha de progresión tumoral	Si No Días, meses.