



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN
SALUD BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**EFFECTO DEL CONSUMO DEL NOPAL EN UNA FASE AGUDA Y A CORTO PLAZO
SOBRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON
DISLIPIDEMIA**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

EDGAR PICHARDO ONTIVEROS

TUTOR: DRA. NIMBE TORRES Y TORRES

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

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx.
Diciembre 2016.**



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.

EFFECTO DEL CONSUMO DEL NOPAL EN UNA FASE AGUDA Y A CORTO PLAZO SOBRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA

Agradecimiento

El presente trabajo se realizó en el departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, bajo la tutoría de la Dra. Nimbe Torres y Torres.

Agradezco a los integrantes del jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.

Presidente	Dra. Lilia Castillo Martínez	INCMNSZ
Secretario	Dr. José Pedraza Chaverri	Fac. Química, UNAM
Vocal	Dra. Nimbe Torres y Torres	INCMNSZ.
Vocal	Dra. Berenice Palacios	INMEGEN
Vocal	Dr. José Manuel Pérez	INCICH

Dedicatoria a:

Dios, por todo lo que me permite hacer.

Mis padres por el ejemplo y apoyo en todo momento de mi vida.

Andrea por siempre estar a mi lado.

A toda mi familia porque siempre me ayudan y aconsejan.

Agradecimientos Especiales a:

Los doctores Nimbe Torres y Armando Covar por la orientación para la realización de mi maestría y de esta tesis y sobre todo por su apoyo para mi desarrollo profesional y personal, muchas gracias.

Memo por tu ayuda incondicional.

Raty, Faneli, Martha, Isabel, Azalia, Miriam, Lilia, Mónica, Irma, Víctor, Omar, Josué e Iván gracias por su apoyo, orientación y consejos.

Todos los tesisistas de licenciatura y posgrado del laboratorio, gracias por sus palabras de aliento y ayuda.

Aprendo de los mejores.....

Índice

1. Abreviaciones	5
2. Resumen	7
3. Introducción	8
3.1 Dislipidemias	8
3.1.1. Hipertrigliceridemia	10
3.2 Lipoproteínas	11
3.2.1 Clasificación de las lipoproteínas	12
3.2.2. Metabolismo de las lipoproteínas	16
3.3 Nopal, alimento tradicional y funcional	18
3.3.1 Composición del nopal (<i>Opuntia ficus indica</i>)	19
3.4 Nopal como prebiótico	21
3.4.1 Microbiota intestinal	21
3.5 Nopal y actividad antioxidante	22
3.6 Estrés oxidante en pacientes con dislipidemia	23
4. Antecedentes	25
4.1 Efecto del nopal sobre lípidos sanguíneos	25
4.2 Actividad antioxidante del nopal	26
4.3 Efecto del nopal en la microbiota	26
5. Justificación	28
6. Hipótesis	28
7. Objetivos	29
7.1 Objetivo general	29
7.2 Objetivos específicos	29
7.2.1 Objetivos primarios	29
7.2.2 Objetivos secundarios	29

8. Metodología	30
8.1 Participantes de estudio	30
8.1.1 Criterios de inclusión	32
8.1.2 Criterios de exclusión	32
8.2 Tratamientos en las fases de estudio	34
8.2.1 Fase aguda	37
8.2.3 Fase a corto plazo	39
8.3 Métodos	41
8.4 Tamaño de muestra y análisis estadístico	45
9. Resultados	49
9.1 Características de los participantes	49
9.2 Efecto de la bebida alta en grasa y nopal al vapor sobre la concentración de triglicéridos, insulina y actividad antioxidante en voluntarios sanos y pacientes con hipertrigliceridemia	50
9.3 Efecto de cápsulas con nopal deshidratado o placebo sobre la concentración de triglicéridos, colesterol total, actividad antioxidante, subclases de lipoproteínas y cambios de la microbiota en pacientes con hipertrigliceridemia	54
9.4 Subclases de lipoproteínas	56
9.5 Análisis de la microbiota intestinal	59
10. Discusión	61
11. Conclusiones	67
12. Referencias	68
13. Anexos	74

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las dislipidemias	8
Tabla 2. Puntos de corte para diagnosticar dislipidemia de acuerdo a la concentración sanguínea de lipoproteínas	9
Tabla 3. Propiedades de las lipoproteínas y subclases	12
Tabla 4. Propiedades de las apolipoproteínas	12
Tabla 5. Composición química del nopal	20
Tabla 6. Identificación de variables	33
Tabla 7. Composición de la bebida alta en grasa	36
Tabla 8. Composición del nopal deshidratado y del placebo	37
Tabla 9. Características clínicas y bioquímicas de los participantes de la fase aguda y a corto plazo	49

Índice de figuras

Figura 1. Tendencias en las prevalencias de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en México	10
Figura 2. Estructura de una lipoproteína	11
Figura 3. Subclases de la lipoproteína de alta densidad (HDL)	13
Figura 4. Tipos de quilomicrón	14
Figura 5. Subclases de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	15
Figura 6. Subclases de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	16
Figura 7. Metabolismo de las lipoproteínas	17
Figura 8. Estructura del gen 16S rRNA	22
Figura 9. Estructura química de los polifenoles presentes en el nopal	23
Figura 10. Estrés oxidante en la hiperlipidemia	24
Figura 11. Efecto de la dieta sobre la microbiota intestinal	27

Figura 12. Diagrama general del protocolo de estudio	31
Figura 13. Alimentos prueba proporcionados en cada subestudio	35
Figura 14. Capacidad antioxidante de la bebida alta en grasa	36
Figura 15. Procedimientos a seguir en la fase aguda	39
Figura 16. Procedimientos a seguir en la fase a corto plazo	40
Figura 17. Resonancias de subclases de lipoproteínas	44
Figura 18. Etapas para la obtención de librerías con la plataforma Miseq	46
Figura 19. Triglicéridos séricos e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N	51
Figura 20. Concentración de insulina e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N	52
Figura 21. Actividad antioxidante e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N	53
Figura 22. Concentración de triglicéridos en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo	54
Figura 23. Concentración de colesterol total en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo	55
Figura 24. Actividad antioxidante en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo	55
Figura 25. Quilomicrones y subclases de VLDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	57
Figura 26. Subclases de LDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	58
Figura 27. Subclases de HDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	59
Figura 28. Phylum encontrados en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	60
Figura 29. Géneros encontrados en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	61
Figura 30. Especies encontradas en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado	62

1. Abreviaciones

ACAT	Acyl colesterol acyl transferasa.
ANOVA	Análisis de varianza con un factor.
Apo-A	Apolipoproteína A.
Apo-AI	Apolipoproteína A.
Apo-B	Apolipoproteína B.
Apo-B	Apolipoproteína B.
ATP III	Panel de tratamiento para adultos III. Del inglés: Adult Treatment Panel III.
BAG	Bebida alta en grasa.
BAG+N	Bebida alta en grasa más 300 g de nopal.
MAC	Medicina alternativa y complementaria.
CT	Colesterol total.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidracilo.
EE	Error estándar.
EO	Estrés oxidante.
ER	Especies reactivas.
ERMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
ERO	Especies reactivas del oxígeno.
g	Gramos.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.
HMGCoAR	Hidroximetilglutaril CoA reductasa.
HTG	Hipertrigliceridemia.
iABC	Incremento del área bajo la curva.

IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia.
IMC	Índice de masa corporal.
LCAT	Lecitin colesterol acil transferasa.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
LPL	Lipasa lipoprotéica.
mg/dL	Miligramos por decilitro.
NCEP	Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol. Del inglés: National Cholesterol Education Program.
nm	Nanómetro.
Pb	Pares de bases.
QUIIME	Conocimientos cuantitativos en la ecología microbiana. Del inglés: Quantitative Insights Into Microbial Ecology.
rRNA	Ácido ribonucleico ribosomal.
TG	Triglicéridos o triacilgliceroles.
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad.

2. Resumen

Introducción. El nopal es un alimento funcional de uso tradicional en la comida mexicana. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para demostrar cómo puede controlar los niveles de lípidos sanguíneos. Objetivo. Investigar el efecto del consumo de nopal en forma aguda y a corto plazo sobre la concentración sérica de triglicéridos (TG) en pacientes con dislipidemia. Metodología. Se incluyeron 11 voluntarios sanos y 11 pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) quienes participaron en una fase aguda en la cual se administró una bebida alta en grasa (BAG) y 300 g de nopal. Se hicieron mediciones de TG, insulina y actividad antioxidante (AO). En la fase a corto plazo se incluyeron 28 participantes con HTG asignados a dos grupos; uno recibió tratamiento estándar para el tratamiento de la HTG y cápsulas de nopal deshidratado. Otro grupo recibió tratamiento estándar y cápsulas de placebo. En esta fase se midieron niveles de TG, colesterol total, AO, tamaño de lipoproteínas y se analizaron las diferencias en la microbiota. Resultados. En la fase aguda, las personas sanas y con HTG que consumieron la BAG más el nopal disminuyeron los niveles de TG en las primeras cuatro horas de estudio. Los niveles de insulina fueron mayores en pacientes con HTG que en personas sanas después del tratamiento con nopal. En cambio, la AO fue mayor en sanos que en pacientes con HTG. En la fase a corto plazo las concentraciones de TG disminuyeron 31% y el colesterol total 10.4% en pacientes que consumieron nopal. Se observó un incremento de la AO (25.6%) y del total de partículas de LDL (mayor del 50%) después del tratamiento con nopal. En cuanto a las especies encontradas en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado se observó un incremento en *Bifidobacterium adolescentes*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus ruminis*, *Prevotella copri* y una disminución en *Escherichia coli* y *Streptococcus luteciae*. Conclusión. Las concentraciones de triglicéridos en la fase aguda del estudio no presentaron cambios significativos, únicamente se observó un efecto significativo en la actividad antioxidante de los voluntarios sanos que consumieron 300 g de nopal. Las concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyen significativamente después del consumo diario de nopal. Por otro lado, se incrementa la actividad antioxidante y hay un aumento de especies bacterianas cuando el nopal se incluye en la dieta.

Palabras clave: nopal, dislipidemia, actividad antioxidante, lipoproteínas y microbiota.

3. Introducción

3.1 Dislipidemias

Las dislipidemias son alteraciones de la concentración normal de lipoproteínas en sangre, detectadas por concentraciones elevadas de colesterol, triglicéridos y/o disminución del colesterol HDL. En algunos casos son asintomáticas, sin embargo, en casos extremos se manifiestan signos clínicos como xantomas, arco corneal (acumulo de lípidos en tendones y en el estroma corneal) o algunas llegan a ser causalidad de pancreatitis. Las dislipidemias presentan un grado elevado de aterogenicidad, debido al acúmulo de partículas que alteran la función del endotelio ya que se depositan como placas de ateroma (Aguilar-Salinas et al. 2004; Ortiz et al. 2013). Las alteraciones lipídicas en sangre se clasifican en diversas categorías (Tabla 1) y conllevan a un determinado riesgo cardiovascular. Las hiperlipidemias primarias presentan un acentuado riesgo cardiovascular, en tanto que las dislipidemias secundarias presentan un riesgo modificable ya que está en dependencia de diversos padecimientos, estilos de vida sedentarios y/o hábitos alimentarios inadecuados (Aguilar-Salinas et al. 2008).

Tabla 1. Clasificación de las dislipidemias.

Dislipidemias primarias	Dislipidemias secundarias a
Hipercolesterolemia familiar	Diabetes
Hiperlipidemia familiar combinada	Inmunosupresores
Hipoalfalipoproteinemia familiar	Síndrome nefrótico
Hipercolesterolemia poligénica	Síndrome metabólico
Hipobetalipoproteinemia	Alcoholismo

Para diagnosticar alguna alteración lipídica sanguínea, se han creado diversas guías para su abordaje clínico. En 2002 se publicó en el Diario Oficial la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias la cual presentó modificaciones

informadas en un nuevo documento en 2012 (Ortiz *et al.* 2013; Secretaria de Salud 2002). Otra fuente de mayor consulta son las guías de tratamiento propuestas por el Programa Nacional de Educación en Colesterol, NCEP-ATP III (NIH. 2002). Los puntos de corte para diagnosticar alguna dislipidemia son adoptados de estas guías de tratamiento y comúnmente son las de mayor uso en la práctica clínica (Ver Tabla 2).

Por otra parte, las dislipidemias en nuestro país han experimentado cambios considerables en las últimas décadas, la adopción de estilos de vida sedentarios en combinación con una alimentación poco saludable conlleva a que las personas padezcan enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la nutrición como diabetes mellitus, obesidad, hipertensión y por supuesto dislipidemias.

Tabla 2. Puntos de corte para diagnosticar dislipidemia de acuerdo a la concentración sanguínea de lipoproteínas.

	Recomendable	Limítrofe	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Colesterol total	<200	200-239	>240	_____
Colesterol LDL	<130	130-159	>160	>190
Triglicéridos	<150	150-200	>200	>1000
Colesterol HDL	>35	_____	<35	_____

NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.: Secretaria de Salud 2002.

La prevalencia de las hiperlipidemias en el país ha sido descrita en diversas encuestas nacionales (Arroyo *et al.* 2000; Olaiz *et al.* 2006; Olaiz *et al.* 2003). En la Figura 1 se presenta el comportamiento de esta afección desde 1993 al año 2006 y se puede apreciar que la tendencia durante estos años es que más del 40% de la población padece hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, cabe mencionar que se han realizado encuestas

posteriores, sin embargo, no se informa de la prevalencia de hiperlipidemias ya que en sus informes se han enfocado a otras patologías como sobrepeso, obesidad y anemias.

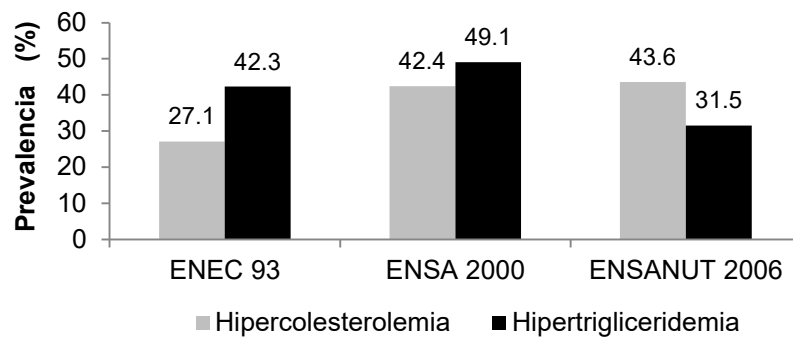


Figura 1. Tendencias en las prevalencias de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en México.

La elevación de los lípidos sanguíneos es un factor de riesgo para padecer aterosclerosis la cual es un componente central de las primeras causas de muerte en el país (SINAVE/DGE/SALUD 2015). Algunos autores informan que las tasas de mortalidad aumentarán en los próximos años debido al envejecimiento de la población, aunado a la adopción de estilos de vida propios de la urbanización en los que cada vez es menos frecuente consumir frutas, verduras, cereales integrales y por el contrario, la dieta común se constituye por raciones exacerbadas en azúcares, cereales refinados, grasas de origen vegetal y animal. Aunado a la poca actividad física realizada tanto en el tiempo laboral como en el tiempo libre coadyuva a la incidencia de padecer algún tipo de hiperlipidemia (Aguilar-Salinas et al. 2004; Arroyo et al. 2000; Villalpando et al. 2010).

3.1.1. Hipertrigliceridemia

Los triglicéridos también llamados triacilgliceroles son tres moléculas de ácidos grasos esterificadas a una molécula de glicerol, es la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo. La hipertrigliceridemia es la concentración elevada de triglicéridos

sanguíneos en ayuno. Tanto las guías mexicanas para el tratamiento de las dislipidemias y el NCEP-ATP III sugieren que una concentración mayor de 150 mg/dL indican cifras anormales de triglicéridos en sangre. Las personas con niveles muy altos de triglicéridos tienen gran riesgo de sufrir pancreatitis.

3.2 Lipoproteínas

Los lípidos como triglicéridos y colesterol son moléculas hidrofóbicas por lo que necesitan de un transportador especial en medios acuosos. En el organismo estos acarreadores se denominan lipoproteínas; moléculas globulares constituidas por una superficie hidrofílica compuesta por una bicapa fosfolípida que contiene colesterol libre y apolipoproteínas, las cuales actúan como ligandos para receptores celulares, cofactores o inhibidores de enzimas que modifican la composición de la lipoproteína. Por otra parte, la porción central de la lipoproteína presenta propiedades hidrofóbicas por su contenido diverso en triglicéridos y ésteres de colesterol. La estructura general de una lipoproteína se muestra en la Figura 2 (Aguilar-Salinas et al. 2008; Dominiczak 2000).



Figura 2. Estructura de una lipoproteína.

3.2.1 Clasificación de las lipoproteínas

Existen diversos tipos de lipoproteínas y cada una de ellas presenta varias subclases, estas moléculas se caracterizan por su tamaño y densidad. De manera general, se pueden considerar dos categorías de lipoproteínas dependiendo del contenido de apolipoproteínas A (Apo-A) o de apolipoproteínas B (Apo-B), ver tabla 3 y 4.

Tabla 3. Propiedades de las lipoproteínas y subclases.

Tipo de lipoproteína	Subclases	Densidad (kg/L)	Diámetro (nm)
Quilomicrones		<0.95	>60 - 1200
VLDL	Remanentes	0.95 - 1.006	27 - 200
	VLDL grandes		60 - 200
	VLDL medianas		35 - 60
	VLDL pequeñas		27 - 35
IDL		1.006 – 1.019	23 - 27
LDL		1.019 – 1.063	18 – 23
	LDL grande		21.3 – 23
	LDL pequeña		18.3 – 21.2
HDL		1.063 – 1.21	5 – 12
	HDL grande		8.8 – 13
	HDL mediana		8.2 – 8.8
	HDL pequeña		7.3 – 8.2

Tabla 4. Propiedades de las apolipoproteínas.

Tipo de apolipoproteína	Concentración (mg/dL)	Origen	Función
apoA-I	90-130	Intestino-Hígado	Activa ACAT Capta lípidos
apoA-II	30-500	Intestino-Hígado	Capta lípidos
apoB-48	80-100	Intestino	Trasporte de quilomicrones
apoB-100	< 5	Hígado	Trasporte de VLDL, IDL y LDL
apoC-I	4.7	Hígado	Activa ACAT
apoC-II	3-8	Hígado	Activa LPL
apoC-III	8-15	Hígado	Inhibe LPL
apoE	3-8	Hígado	Trasporte direccional (a receptor) de remanentes de quilomicrones e IDL

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Este tipo de partículas contienen Apo-A y actúan como acarreadores de lípidos desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su catabolismo a ácidos biliares. Este proceso se denomina transporte inverso del colesterol. La densidad a la que viajan es de 1.063 a 1.21 g/mL, presentan un diámetro de 7 a 13 nm y contienen principalmente apolipoproteínas A-I y A-II. Su composición es alrededor de 60% de fosfolípidos, 20% de colesterol y presentan una cantidad mínima de triglicéridos. Las HDL provienen de la síntesis hepática o catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como quilomicrones y/o VLDL. Existen cinco subclases de HDL agrupadas por tamaño, las HDL1 y HDL2 son las pequeñas (7.3-8.2 nm), las HDL3 son medianas (8.2-8.8 nm) y las HDL4 y HDL5 grandes (8.8-13 nm).

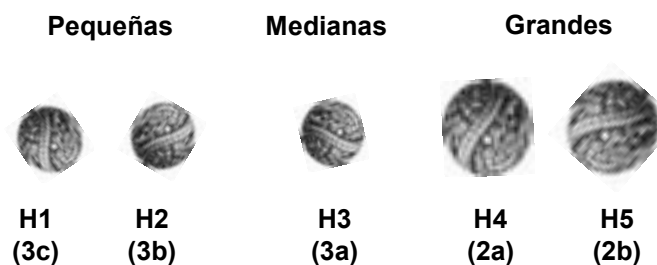


Figura 3. Subclases de la lipoproteína de alta densidad (HDL).

Por otro lado, las lipoproteínas con ApoB movilizan preferentemente triglicéridos, en este rubro se contemplan a los quilomicrones, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a continuación se describen sus generalidades.

Quilomicrones

Tienen su origen en el intestino, su diámetro es mayor a los 60 nm y la densidad de dichas partículas es menor de <1.006 g/mL. Los triglicéridos en estas moléculas representan del 80 a 95% de su composición, 2 a 7% de colesterol y lo demás corresponde a fosfolípidos. La principal apolipoproteína del quilomicrón es la apoB48. Los quilomicrones tienen la función de transportar los lípidos dietarios hacia el hígado, previamente distribuyendo ácidos grasos libres entre los tejidos que los requieren como el tejido adiposo y músculo esquelético (Aguilar-Salinas et al. 2008; Dominiczak 2000).

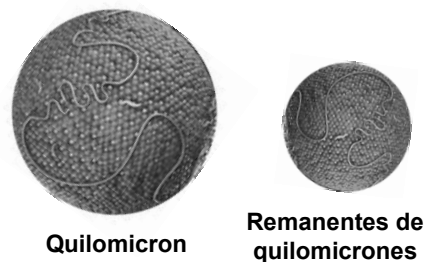


Figura 4. Tipos de quilomicrón.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Son moléculas sintetizadas y secretadas por el hígado. Tienen un diámetro entre 27 a 60 nm, su densidad <1.006 g/mL y su contenido de triglicéridos es del 55 a 85%, de colesterol 5 a 15% y el resto son fosfolípidos. Las apolipoproteínas presentes en ellas son apoB100, además de apoC-I, C-II, C-III y ApoE. Las VLDL tiene la función de trasladar los triglicéridos de síntesis endógena, que son secretados a la circulación, además de redistribuir ácidos grasos a diferentes tejidos que los requieran. Existen seis subclases de VLDL que se agrupan en tres tamaños, las VLDL1 y VLDL2 son las pequeñas (27-35 nm), las VLDL3 y VLDL4 son de tamaño mediano (35-60 nm) y las VLDL5 y VLDL6 son grandes (>60 nm) (Aguilar-Salinas et al. 2008; Dominiczak 2000).

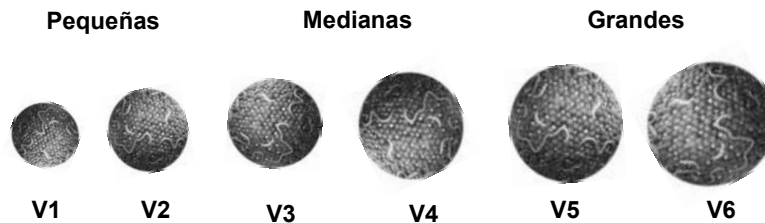


Figura 5. Subclases de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Proviene del catabolismo parcial de las VLDL y son más pequeñas que sus precursoras (23 a 27 nm), tienen una densidad entre 1.006 y 1.019 g/mL. Las IDL tienen aproximadamente igual proporción de colesterol (20-40%) y triglicéridos (20-50%). Las apolipoproteínas en estas partículas son ApoB100 y ApoE. En estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de las IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingestión de alimentos (Aguilar-Salinas et al. 2008; Dominiczak 2000).

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Por último, de la degradación final de la IDL en el plasma, se origina una lipoproteína más pequeña aproximadamente entre 19.8 a 23 nm, muy rica en colesterol esterificado, de 40 al 50% de la molécula, con un contenido exclusivo de ApoB100. Se denominan lipoproteínas de baja densidad (LDL), flotan en un rango de densidad entre 1.019 a 1.063 g/mL. Este tipo de lipoproteína distribuye el colesterol a los tejidos que lo requieren, para la reposición de sus componentes de membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroideas. Existen tres subclases de LDL las cuales se agrupan en LDL muy pequeñas (18-19.8 nm), pequeñas (19.8-21.2 nm) y las de tamaño grande (21.2-23 nm) (Aguilar-Salinas et al. 2008; Dominiczak 2000).



Figura 6. Subclases de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína de densidad intermedia (IDL).

3.2.2. Metabolismo de las lipoproteínas

Las lipoproteínas presentan varios cambios en el torrente sanguíneo, tales transformaciones son la base de su metabolismo el cual asegura el transporte de lípidos en todo el organismo. En el caso de los quilomicrones sintetizados en el intestino se absorben por vía linfática, son hidrolizados en la pared vascular de los tejidos (especialmente adiposo y muscular) por la lipasa lipoproteica, liberando ácidos grasos y glicerol. Estos son captados a nivel tisular, originándose partículas denominadas remanentes de quilomicrones, con un contenido menor de triglicéridos, continúan su catabolismo por acción de la lipasa lipoproteica hepática.

En el caso de las VLDL, su origen hepático está regulado por la formación de ApoB100 y por los triglicéridos sintetizados en el hígado. Al igual que los quilomicrones son hidrolizados en los tejidos periféricos por la lipasa lipoproteica. En esta fase se hidrolizan aproximadamente 70% de las VLDL y el resto son captadas como remanentes de VLDL siguiendo su hidrolisis hasta transformándose en IDL y LDL. Como se puede observar las LDL son producto del catabolismo de las VLDL. Son principalmente captadas a nivel hepático donde su degradación, libera colesterol libre lo cual inhibe a la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCoAR), enzima clave para la síntesis de colesterol. El colesterol libre estimula la acil colesterol acil transferasa (ACAT) quien regula la concentración del colesterol a nivel celular.

Para el caso de las HDL, son sintetizadas por el intestino y el hígado. Su forma naciente es una bilamina de fosfolípidos y ApoA. El colesterol captado en la superficie de la molécula, es esterificado e internalizado por acción de la lecitin colesterol acil transferasa (LCAT), dejando nuevos sitios para captar más colesterol, transformándose en partículas esféricas HDL3 y luego HDL2. El colesterol captado por las HDL se dirige hacia el hígado para su excreción por la bilis. Esta es una visión general de las transformaciones que se llevan a cabo con las moléculas lipídicas y con ello ejemplificar de manera práctica su metabolismo en el organismo.

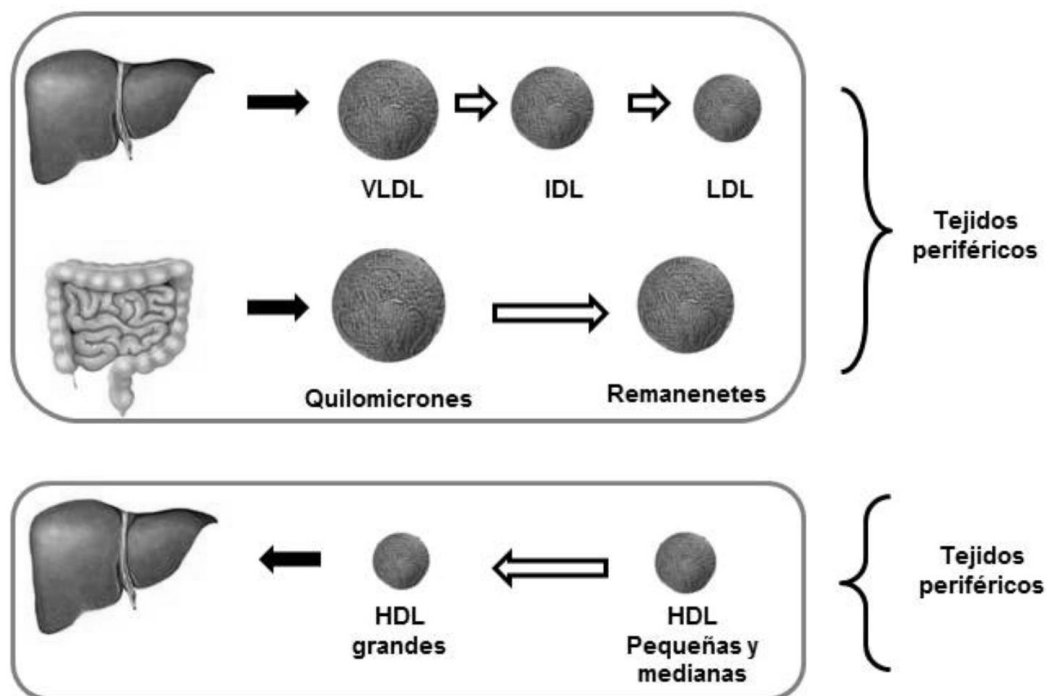


Figura 7. Metabolismo de las lipoproteínas adaptada de Aguilar-Salinas et al. (2008).

Hasta el momento se han integrado conceptos, clasificaciones y forma de transporte de los lípidos sanguíneos, además de los diversos tipos de dislipidemias. En las siguientes

secciones más que ahondar el tratamiento farmacológico, se dirige la atención en alternativas dietéticas que complementen el tratamiento estándar de las dislipidemias.

Se sabe del grave problema que existe en nuestro país, por la carga de enfermedades degenerativas las cuales incrementan los costos de tratamiento tanto para el sector salud como para la persona afectada, y tal situación ha originado el desarrollo de diferentes estrategias para el control de afecciones relacionadas con la nutrición. El nopal ha sido establecido como un componente de lo que se llama medicina alternativa y complementaria (MAC) para coadyuvar en el tratamiento de la diabetes y se le han adjudicado otras propiedades benéficas para la salud, sin embargo, no existe suficiente evidencia científica de que el nopal pueda tener un efecto sobre las dislipidemias. Por lo que es importante conocer un poco más a cerca de este alimento funcional, que es de consumo habitual en nuestro país.

3.3 Nopal, alimento tradicional y funcional

El nopal es una planta que pertenece a la familia de las cactáceas, su existencia se remonta desde hace 35 millones de años y su filogenia se origina en el Continente Americano (Arakaki et al. 2011; Majure et al. 2012). En México algunos autores han documentado que ciertas especies de nopal fueron cultivadas desde hace 14 000 años (Bravo-Hollis 1978; González-Quintero 1972). Los nopales que comúnmente se consumen en la dieta mexicana pertenecen a *Opuntia ficus-indica* especie de nopal de mayor preferencia para el consumo humano (Griffith 2004) y que se informa en estudios clínicos (Frati-Munari *et al.* 1989; Frati-Munari *et al.* 1988; Van Proeyen *et al.* 2012b).

La producción anual de esta verdura superó las 786,000 toneladas en el año 2015 (SAGARPA 2014) y en la Ciudad de México la delegación Milpa Alta es la principal

demarcación productora de nopal (Herrera et al. 2003). El nopal se emplea en la elaboración de diversos productos, ejemplo de ello es la preparación de alimentos encurtidos, mermeladas, jugos, néctares, productos deshidratados y bebidas. También se utiliza en la elaboración de cremas, shampoo, lociones, producción de etanol, biogas, compuestos anticorrosivos y la industria textil desde hace varias décadas cultiva la planta como hospedero de la grana cochinilla para producir colorantes naturales (Méndez-Gallegos et al. 2010; Ramírez Reyes et al. 2011; Retamal et al. 1987; Sáenz 2006)

Por otra parte, un alimento funcional es aquel que además de su valor nutricional tiene un beneficio para la salud, a través de compuestos fitoquímicos, antioxidantes, fibra dietética, probióticos, minerales, vitaminas o ácidos grasos, que al ser consumidos en cantidades más elevadas en la dieta habitual tendrán un efecto favorable sobre el estado de salud y bienestar de las personas (FAO 2007; ILSI 1999; Verschuren 2002). El nopal es considerado como un alimento funcional debido principalmente al contenido de polifenoles los cuales le confieren propiedades antioxidantes y a la capacidad que presenta para mejorar la esteatosis hepática (Moran-Ramos *et al.* 2012)

3.3.1 Composición del nopal (*Opuntia ficus indica*)

La composición del nopal varía por efectos estacionales y por la región de cultivo, la edad de la planta también ejerce modificación en la cantidad de sus elementos químicos, por ejemplo el contenido de fibra aumenta con la madurez de la planta. Los tipos de fibra que se encuentran en los cladodios o nopales son principalmente celulosa (11%), hemicelulosa (8%) y lignina (3.9%). El líquido viscoso característico del nopal es un mucílago que está conformado por azúcares como arabinosa (42%), xilosa (22%), galactosa (21%) y ácido galacturónico (8%). La porción comestible de esta verdura es del 78%, el agua es su mayor constituyente del 88 al 85% del peso bruto, tal característica hace que el nopal sea un

alimento bajo en calorías; 100 gramos de nopal fresco aportan 25 kilocalorías. La cantidad de macronutrientes se presenta en la Tabla 5. En cuanto al contenido de vitaminas, 100 gramos de nopal base húmeda contiene 22 mg de ácido ascórbico, 0.14 mg de tiamina, 0.6 mg de riboflavina, 0.46 mg de niacina y entre 11.3 a 53.5 μg de β -caroteno. Respecto a los minerales presentes en el nopal fresco los principales son el potasio (166 mg/100g) y el calcio (93 mg/100g), seguido del sodio 2 mg/100g y el hierro 1.6 mg/100g. Así mismo, los minerales en mayor cantidad en base seca de nopal siguen siendo el potasio (50 mg/100g) y el calcio (18-57 mg/100g), seguido por magnesio (11-17 mg/100g), manganeso (62-103 $\mu\text{g/g}$), zinc (22-27 $\mu\text{g/g}$) y cobre (8-9 $\mu\text{g/g}$).

Tabla 5. Composición química del nopal.

	Base seca (100 g)	Base húmeda (100 g)
Hidratos de Carbono	54.87	3-7
Fibra	7.4	1-2
Lípidos	<1.90	0.5-1
Proteína	15.39	0.2
Agua	4.5	88-95
Cenizas	18.3	1-2

Valores de base seca de acuerdo al análisis bromatológico del nopal *Opuntia ficus indica* proveniente de la delegación Milpa Alta y los de base húmeda acordes a Stintzing et al. 2005.

Como se puede ver el nopal pudiera ser considerado como fuente de calcio, sin embargo, se ha determinado la presencia de oxalato (35.1 mg/g) en el nopal, el cual se une al calcio para formar cristales de oxalato de calcio los cuales hacen que la biodisponibilidad el este mineral sea limitada, alrededor del 11% de la cantidad de calcio puede ser aprovechada nutricionalmente por lo cual al nopal no puede ser considerado como fuente de calcio (McConn et al. 2004; Stintzing et al. 2005).

3.4 Nopal como prebiótico

Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que beneficia al huésped al estimular selectivamente el crecimiento o al modificar la actividad metabólica de alguna especie bacteriana colónica, o de un número limitado de éstas y presenta el potencial de mejorar la salud del huésped (Gibson et al. 2004; Gibson et al. 1995). Para clasificar un ingrediente alimentario como prebiótico en su tránsito por el tracto gastrointestinal superior, no debe haber una hidrólisis o absorción completa para que al llegar al colon, promueva productos de fermentación bacteriana con efectos benéficos para la salud (Roberfroid et al. 2010).

La fibra dietética está constituida por polímeros de hidratos de carbono cuyas unidades monoméricas no se digieren ni se absorben en el intestino (ILSI 2006). Se ha demostrado que algunos tipos de fibras tienen un efecto prebiótico como los fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, polidextrosas, gomas, hemicelulosas, mucílagos y pectinas (Slavin 2013). Dentro de la composición del nopal se ha mencionado la presencia de fibras de tipo insoluble como la celulosa, hemicelulosa y el mucílago característico de la planta el contiene una mezcla de arabinosa, xilosa, galactosa y ácido galacturónico, que le confieren la capacidad de ser un alimento prebiótico (Guevara-Arauz *et al.* 2015; Guevara-Arauz *et al.* 2011; Moran-Ramos *et al.* 2012).

3.4.1 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal hace referencia a los taxones microbianos del intestino y la secuenciación del genoma de estas bacterias es el microbioma. La caracterización bacteriana se realiza al estudiar el gen 16S RNA ribosomal (16S rRNA) marcador filogenético común en todas las bacterias. Este gen tiene una longitud de 1.5 kb y 9 regiones hipervariables de 50 a 100 kb (Figura 8). Las tecnologías de secuenciación masiva han permitido analizar las regiones hipervariables el gen 16S rRNA y con ello identificar un

determinado tipo bacteriano. Actualmente para realizar este tipo de secuenciación se realiza por medio de la plataforma Illumina™ que a su vez proporciona los procedimientos metodológicos para realizarlo (Gevers et al. 2012; Weinstock 2012) Una vez secuenciadas las regiones hipervariables de interés del gen 16S rRNA, son analizadas mediante el QUIIME (del inglés, Quantitative Insights Into Microbial Ecology) un software especializado para el análisis de datos de secuenciación que permite la caracterización de patrones de comunidades bacterianas.

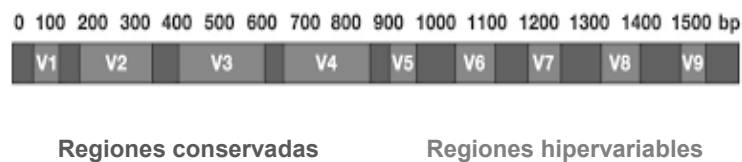


Figura 8. Estructura del gen 16S rRNA.

El tracto gastrointestinal alberga un ecosistema bacteriano complejo, cercano a los 100 trillones de microorganismos que forman la microbiota, un número que es 10 veces más grande que el número de células total del cuerpo humano. Se ha estimado que el colón presenta cerca del 70% de todos los microorganismos del cuerpo. Las bacterias que ocupan casi el 90% del total de la población de la microbiota intestinal son Firmicutes y Bacteroidetes (Shen et al. 2013).

3.5 Nopal y actividad antioxidante

La capacidad antioxidante de un alimento es debida a la presencia de compuestos que retardan y previenen de forma significativa la oxidación de las moléculas por parte de especies reactivas (ER), estas son partículas cuya estructura atómica tiene un electrón desapareado o impar en el orbital externo, lo cual genera gran inestabilidad y al reaccionar

con otras moléculas forman partículas altamente tóxicas para el funcionamiento celular (Brieger et al. 2012).

El organismo tiene un mecanismo antioxidante con diversas enzimas como la glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, glutatión sintetasa, superóxido dismutasa, catalasa y hemoxygenasa que intervienen en la disminución y metabolismo de ER (Avila-Nava et al. 2014).

Las frutas y verduras tienen compuestos con actividad antioxidante como polifenoles, carotenoides, vitaminas y flavonoides, dichos antioxidantes naturales contrarrestan el daño oxidante que causan las ER. En el nopal los principales polifenoles son kaempferol, quercetina e isorhamnetina, (ver Figura 9) su función primordial es neutralizar los radicales libres debido a la presencia de anillos aromáticos con al menos un sustituyente hidroxilo, tal configuración química le proporciona la capacidad de interactuar con las ER por la facilidad de donar átomos de hidrógeno del grupo hidroxilo (Avila-Nava et al. 2014; Bensadon et al. 2010; Osuna-Martínez et al. 2014; Yao et al. 2007).

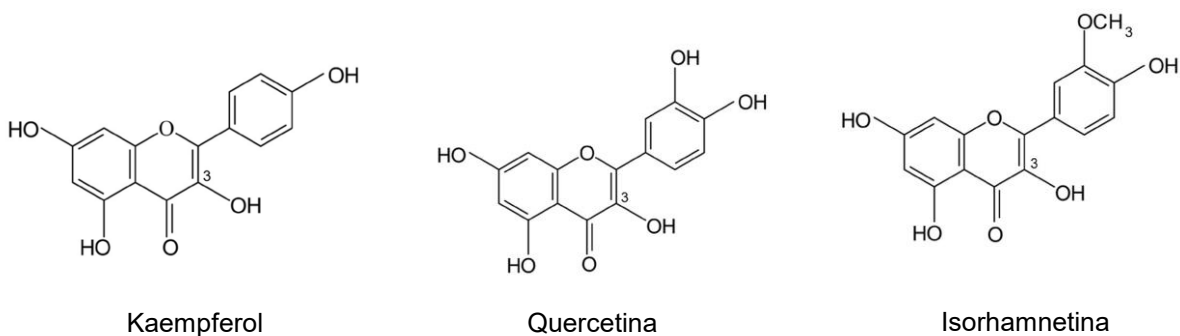


Figura 9. Estructura química de los polifenoles presentes en el nopal.

3.6 Estrés oxidante en pacientes con dislipidemia

El estrés oxidante (EO) es el desequilibrio bioquímico por la producción excesiva de especies reactivas y al no ser contrarrestadas por los sistemas antioxidantes endógenos, provocan

una reacción en cadena que causa daño oxidativo desde células hasta tejidos (López-Romero 2015b). Existe evidencia acerca de que las alteraciones de lípidos sanguíneos conllevan a la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) lo que genera un incremento del EO (ver Figura 10). Kusterer et al. informaron que la hipertrigliceridemia posprandial puede provocar disfunción endotelial asociada con un incremento en la producción de anión superóxido (Kusterer et al. 1999). Además, se ha sugerido que el daño que causa la hipertrigliceridemia posprandial en relación al estrés oxidante es por la sobrecarga que tiene la mitocondria con el AcetilCoA derivado del piruvato producido por la beta oxidación de los ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos. El gradiente mitocondrial se incrementa y los electrones son transferidos al oxígeno, lo que produce radicales libres y, en particular, anión superóxido el cual activa las vías implicadas en el desarrollo de disfunción endotelial (Cardona et al. 2006; Ceriello et al. 2005).

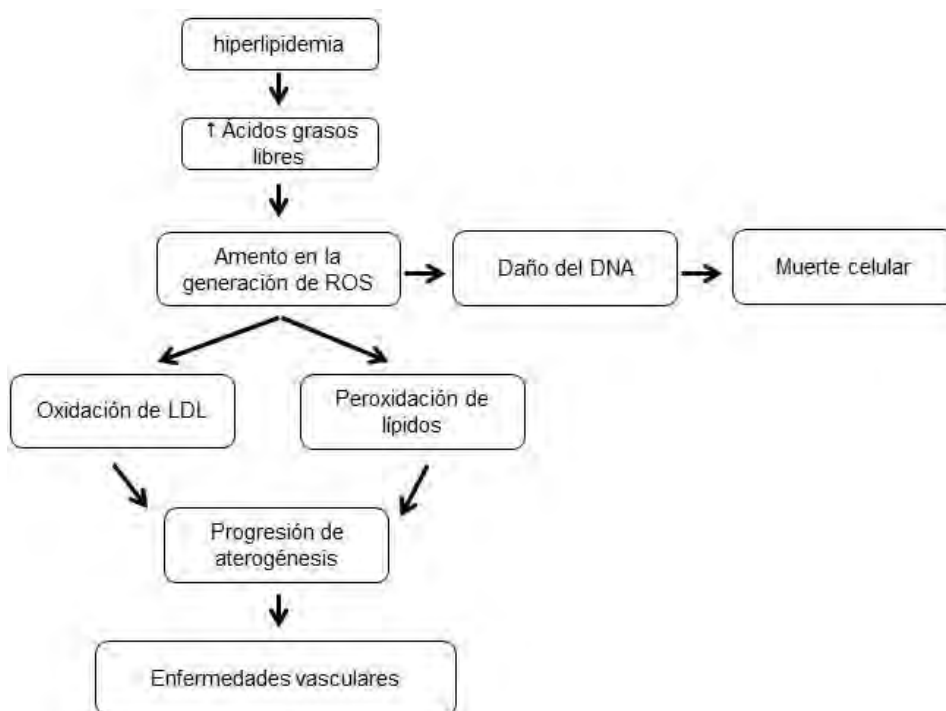


Figura 10. Estrés oxidante en la hiperlipidemia
Adaptado de (Roberts et al. 2009; Tangvarasittichai 2015)

4. Antecedentes

4.1 Efecto del nopal sobre lípidos sanguíneos

Frati-Munari et al. llevaron a cabo varios estudios en los cuales observaron que el consumo de nopal tenía un efecto significativo para controlar los niveles de glucosa en personas con diabetes tipo 2 (Frati-Munari et al. 1983; Frati-Munari et al. 1987). A su vez, este mismo autor fue de los pioneros en describir el efecto del nopal sobre la concentración postprandial de lípidos sanguíneos y realizó un estudio en personas sanas, con DM2 y con obesidad quienes consumieron 100 g de nopal asado y observó una reducción del colesterol total de 31 mg/dl ($p < 0.05$) en los tres grupos después de 10 días de tratamiento. Sin embargo, los triglicéridos no presentaron diferencia en los voluntarios sanos, pero si se redujeron en personas con obesidad (53 mg/dl; $p < 0.001$) y con DM2 (14 mg/dl; $p < 0.05$). Otro estudio realizado en personas con DM2 y participantes sanos que ingirieron cápsulas de nopal (3.35 g/d de nopal en polvo) o placebo observó que al final de dos semanas de tratamiento las concentraciones de colesterol y triglicéridos no presentaron cambios significativos en personas con DM2, sin embargo, en voluntarios sanos los niveles de colesterol disminuyeron significativamente ($p < 0.05$) con el tratamiento de nopal (-70 ± 16.5 mg/dl) y aumentaron con el placebo ($+70.4 \pm 13$ mg/dl), así mismo, los triglicéridos disminuyeron después de la ingestión del nopal (-18.4 ± 5.8 mg/dl) e incrementaron con el placebo ($+36 \pm 13.4$ mg/dl), la diferencia entre tratamientos fue significativa, $p < 0.05$ (Frati Munari et al. 1992).

Guevara-Cruz et. al. realizaron un estudio en personas con síndrome metabólico en el que los participantes se dividieron en dos grupos, uno recibió placebo y otro un portafolio dietario que consistió en una mezcla de avena, proteína de soya, semilla de chía y nopal deshidratado. Al final del tratamiento con duración de dos meses, no se observaron cambios en las concentraciones de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL para ambos

grupos, sin embargo, los participantes que recibieron el portafolio dietario tuvieron una disminución significativa ($p < 0.05$) en triglicéridos (-28 mg/dL) en comparación con los que recibieron placebo (+3.5 mg/dL). Los autores relacionan esta disminución de triglicéridos con el contenido de fibra soluble presente en los ingredientes del portafolio dietario (Guevara-Cruz et al. 2012).

4.2 Actividad antioxidante del nopal

Los efectos antioxidantes del nopal son atribuidos a la fibra, a los polifenoles y la vitamina C y a los beta carotenos. Los polifenoles presentan actividad antioxidante debido a que sus estructuras le permiten atrapar especies reactivas, ya que al haber una producción excesiva de dichas moléculas conlleva a un daño oxidante en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Ávila-Nava determinó en un extracto de nopal in vitro actividad antioxidante debido a la presencia de quercetina, isorhamnetina y kaempferol. Estos polifenoles le confieren la capacidad de capturar especies como el radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, anión peroxinitrito, anión superóxido y ácido hipocloroso. Así mismo in vivo se determinó que el nopal incrementa la actividad antioxidante en plasma en sujetos sanos después del consumo de una dieta baja en antioxidantes (Avila-Nava et al. 2014).

4.3 Efecto del nopal en la microbiota

Algunas de las funciones benéficas de la microbiota son ayudar a la digestión, efectos sobre la inmunidad, estimula el desarrollo de las microvellosidades y la fermentación tanto de la fibra dietética como de otros prebióticos (Iebba et al. 2016; Morales et al. 2010; Sekirov et al. 2010). El consumo de fibra ha sido identificado como un factor que promueve efectos fisiológicos benéficos para la salud evitando o reduciendo el riesgo de padecer enfermedades crónicas como algunos tipos de cáncer del tracto gastrointestinal, mejoría en parámetros bioquímicos en personas con diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

La microbiota permanece en constante recambio de microorganismos que la integran y esto depende directamente de la dieta ingerida, los diferentes tipos de fibra actúan como prebióticos los cuales estimulan el crecimiento y actividad de uno o más tipos de bacterias en el colon (Gong et al. 2012).

Anteriormente se mencionó que el nopal contiene fibra soluble (mucílago, pectina) así como insoluble (hemicelulosa, celulosa y ligninas). Al ser considerado como un alimento funcional y prebiótico el efecto sobre la microbiota intestinal es de esperarse ya que consumir un alimento con fibra tiene un impacto sobre el volumen de las heces, reduce los niveles séricos de lípidos sanguíneos, atenúa la glucemia postprandial, promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta, incrementa la fermentación por parte de las bacterias colónicas, aumenta la saciedad y con ello contribuye a la pérdida de peso y se sugiere que coadyuva en la prevención de cáncer de colon (Fuller et al. 2016).

Además, el efecto de una dieta baja en grasa aunado a la adecuada ingestión de fibra evitará la disbiosis entendiéndose como el desequilibrio en la abundancia de las bacterias protectoras y patógenas que habitan en el intestino (ver figura 11).

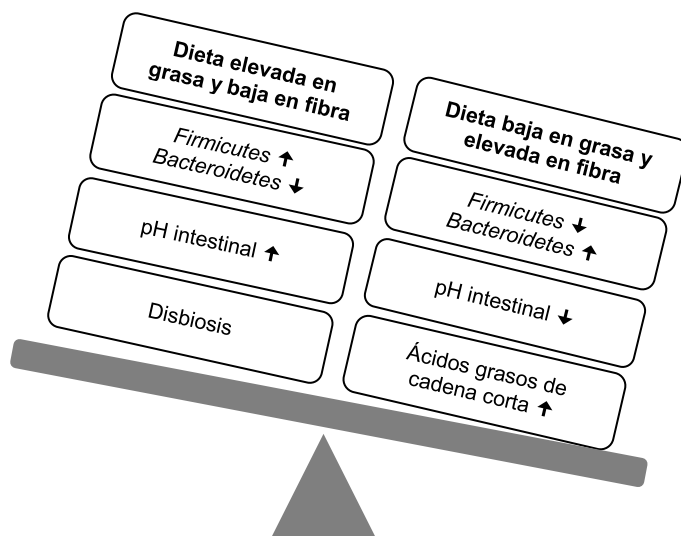


Figura 11. Efecto de la dieta sobre la microbiota intestinal. Adaptado de (Barczynska et al. 2015).

5. Justificación

En previos estudios en nuestro laboratorio se ha demostrado que el consumo de nopal disminuye significativamente los picos postprandiales de glucosa en personas con diabetes tipo 2 (López-Romero 2015b). Por otro lado, un limitado número de estudios informan ligeras disminuciones en la concentración de colesterol total y triglicéridos en personas con DM2 después del consumo de nopal (Frati Munari et al. 1992; Wolfram et al. 2002). Hasta el momento, la idea de que el nopal pudiera reducir la concentración de los lípidos en sangre no es del todo clara. En algunos estudios realizados en sujetos con síndrome metabólico o con algún tipo de hipercolesterolemia, se ha informado una modesta disminución en la concentración sérica de triglicéridos, colesterol total y glucosa, después del consumo de extractos de nopal (Linares *et al.* 2007; Van Proeyen *et al.* 2012a). Para tener mayor certeza en este aspecto es necesario demostrar si el nopal tiene o no un efecto en reducir los lípidos, en particular los triglicéridos. Además, es apropiado enfocar tal experimento en personas que cursen con dislipidemia, ya que, el consumo de nopal podría ser utilizado para controlar la lipemia postprandial, ser una fuente de antioxidantes y coadyuvar en la eubiosis de la microbiota en personas con hipertrigliceridemia y con ello generar estrategias dietéticas que coadyuven en el tratamiento de esta afección.

6. Hipótesis

- a) Las concentraciones de triglicéridos en pacientes con dislipidemia tendrán una mayor disminución después del consumo de nopal en una fase aguda (ocho horas) en comparación con personas que no incluyen este alimento.

- b) Las concentraciones de triglicéridos en pacientes con dislipidemia tendrán una mayor disminución después del consumo a corto plazo (siete días) de nopal deshidratado en comparación con personas que no incluyen este alimento.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

Investigar el efecto del consumo de nopal en forma aguda y a corto plazo sobre las concentraciones séricas de triglicéridos en pacientes con dislipidemia.

7.2 Objetivos específicos

7.2.1 Objetivos primarios

Estudiar la respuesta aguda (8 horas), después del consumo de una bebida alta en grasa sobre las concentraciones de triglicéridos en sujetos sanos y en personas con dislipidemia.

Estudiar la respuesta aguda (8 horas), después de comer nopal seguido del consumo de la bebida alta en grasa sobre las concentraciones de triglicéridos en sujetos sanos y en personas con dislipidemia.

Estudiar la respuesta a corto plazo (7 días) después del consumo de cápsulas nopal deshidratado y un plan de alimentación sugerido por el ATPIII sobre las concentraciones de triglicéridos en pacientes con dislipidemia.

Estudiar la respuesta a corto plazo (7 días) después del consumo de cápsulas con placebo y un plan de alimentación sugerido por el ATPIII sobre las concentraciones de triglicéridos en pacientes con dislipidemia.

7.2.2 Objetivos secundarios

Estudiar la respuesta aguda (8 horas), después del consumo de una bebida alta en grasa sobre las concentraciones de insulina y actividad antioxidante en sujetos sanos y en personas con dislipidemia.

Estudiar la respuesta aguda (8 horas), después de comer nopal seguido del consumo de la bebida alta en grasa sobre las concentraciones de insulina y actividad antioxidante en sujetos sanos y en personas con dislipidemia.

Estudiar la respuesta a corto plazo, (7 días) después del consumo de cápsulas de nopal deshidratado y un plan de alimentación sugerido por el ATPIII sobre las concentraciones de colesterol total y actividad antioxidante en pacientes con dislipidemia.

Estudiar la respuesta a corto plazo, (7 días) después del consumo de cápsulas con placebo y un plan de alimentación sugerido por el ATPIII sobre las concentraciones de colesterol total y actividad antioxidante en pacientes con dislipidemia

Estudiar en un subgrupo de pacientes con dislipidemia incluidos en la fase a corto plazo, los cambios en el tamaño de lipoproteínas y microbiota después del consumo de cápsulas de nopal deshidratado y un plan de alimentación sugerido por el ATPIII

8. Metodología

8.1 Participantes de estudio

En la Figura 12 se presenta los procedimientos realizados durante el protocolo, el cual fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos. Se invitaron a participar en el estudio a hombres y mujeres mayores de edad que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

En el primer contacto con los posibles participantes se les explicó la naturaleza del protocolo y se programó una cita de selección. En esta visita se leyó la carta de consentimiento informado, después de aclarar cualquier duda y la persona declaró participar en el proyecto de manera voluntaria, se procedió a realizar una historia médica, mediciones de signos vitales, antropometría y se tomó una muestra de sangre para determinar triglicéridos,

colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y glucosa. Posterior a la visita de selección se contactó al participante vía telefónica para explicarle sus resultados, e indicarle en que subestudio pudiera participar y se programó la visita 1 de tratamiento.

Todos los participantes se identificaron con un código alfanumérico para resguardar su identidad y en la visita de selección se aseguró que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión antes de iniciar los procedimientos de cada fase del estudio.

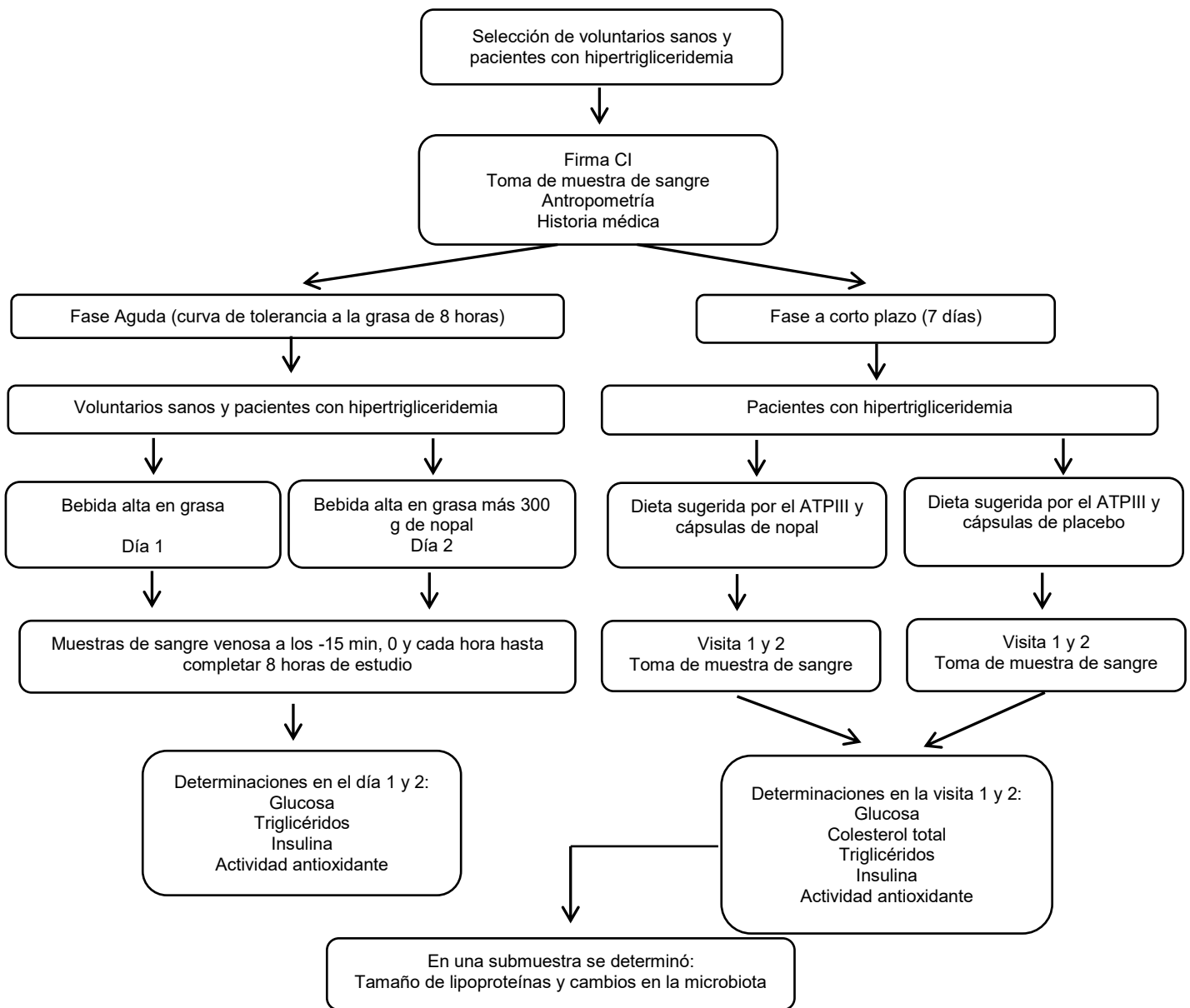


Figura 12. Diagrama general del protocolo de estudio.

8.1.1 Criterios de inclusión

Para los voluntarios sanos asignados al grupo control:

Participar y firmar el consentimiento informado de manera voluntaria.

Hombres y mujeres entre 20 y 60 años.

IMC <25 kg/m².

Colesterol total <200 mg/dl.

Triglicéridos <150 mg/dl.

C-LDL <130 mg/dl.

Glucosa <100 mg/dl.

Para los participantes con dislipidemia asignados al grupo de pacientes:

Participar y firmar el consentimiento informado de manera voluntaria.

Hombres y mujeres entre 20 y 60 años.

IMC >25 y <40 kg/m².

Colesterol total >200 mg/dl.

Triglicéridos mayores de 200 y menor de 400 mg/dl.

C-LDL mayor de 100 y menor de 190 mg/dl.

Glucosa <100 mg/dl

8.1.2 Criterios de exclusión

Para ambos grupos de participantes.

Consumir suplementos o complementos a base de nopal.

Estado de gravidez.

Pérdida de peso >3 kg en los últimos 3 meses.

Tabaquismo positivo y/o consumo de bebidas alcohólicas.

Historia de trastornos gastrointestinales (diarrea o constipación).

Padecer dislipidemia familiar, diabetes, hipertensión arterial, algún tipo de cáncer, enfermedad renal o hepática, VIH o alguna otra enfermedad crónica y degenerativa.

Recibir tratamiento hipolipemiente.

IDENTIFICACIÓN Y OPERACIÓN DE VARIABLES

Las variables que se evaluaron durante el estudio se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Identificación de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición
Glucosa sérica	Concentración sérica de glucosa por el método colorimétrico enzimático	Cuantitativa continua	mg/dl
Insulina sérica	Medición de insulina plasmática mediante ensayo inmuno enzimático	Cuantitativa continua	μU/ml
Colesterol total.	Medición de colesterol sérico por medio de colorimetría enzimática	Cuantitativa continua	mg/dl
Colesterol HDL	Medición de lipoproteína de alta densidad de colesterol por método de inmuno inhibición.	Cuantitativa continua	mg/dl.
Colesterol LDL	Medición de la lipoproteína de baja densidad de colesterol con el método inmuno-químico directo	Cuantitativa continua	mg/dl.
Triglicéridos	Medición de los triglicéridos séricos por el método de colorimetría enzimática.	Cuantitativa continua	mg/dl.
Tamaño de partícula de lipoproteína	Determinación del tamaño de la partícula de lipoproteínas, por medio de espectroscopia de resonancia magnética. Quilomicrones, VLDL grandes, medianas y pequeñas. LDL total, IDL, LDL grandes y	Cuantitativa continua	Dependiendo del tipo de lipoproteína se cuantifican en: nmol/L μmol/L

	pequeñas.		nm
	HDL total, HDL grandes, medianas y pequeñas		
Actividad antioxidante	Determinación de la actividad antioxidante por medio del método de 2,2-difenil-picrilhidracilo (DPPH)	Cuantitativa continua	% de atrapamiento de DPPH
Peso corporal	Medida en kilogramos, mediante la báscula ajustada diariamente	Cuantitativa continua	Kg
Talla corporal	Medida en centímetros, mediante estadímetro ajustado diariamente	Cuantitativa continua	Cm
Índice de masa corporal (IMC)	Índice de peso para la talla para determinar el grado de exceso de peso en un sujeto determinado, mediante la siguiente fórmula: kg de peso / talla en m ²	Cuantitativa continua	kg/m ²
Área de superficie corporal	Medida para determinar el volumen en mililitros de la bebida alta en grasa. Se utiliza la fórmula de propuesta por (Mosteller 1987) $x = \sqrt{\frac{\text{peso} \times \text{altura}}{3600}}$	Cuantitativa continua	m ²
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Género	Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer.	Dicotómica	Femenino o Masculino
Microbiota	Determinación del porcentaje de la abundancia relativa del phylum, género y especies de la micorbiota intestinal	Cuantitativa Cualitativa	Porcentaje

8.2 Tratamientos en las fases de estudio

El protocolo está dividido en dos subestudios, el primero se denomina fase aguda el cual evaluó el efecto de 300 gramos de nopal al vapor sobre las concentraciones de triglicéridos,

insulina y actividad antioxidante durante un lapso de 8 horas después de ingerir una bebida alta en grasa (ver Figura 13A). Los ingredientes de la bebida alta en grasa fueron adaptados del alimento estandarizado para una carga de grasa propuesto por Patsch y colaboradores (Patsch et al. 1983).



Figura 13. Alimentos prueba proporcionados en cada subestudio. Panel 13A; bebida alta en grasa y 300 g de nopal cocinado al vapor proporcionado en la fase aguda. Panel 13B cápsulas con nopal deshidratado y placebo administradas en la fase a corto plazo.

La composición de la bebida se presenta en la Tabla 7 y los ingredientes fueron crema para batir (370 ml) jarabe sabor chocolate (30 ml), azúcar granulada (10 g) y leche descremada en polvo (10 g). Cada participante en la fase aguda ingirió 175 ml de la bebida alta en grasa por m² de superficie de área corporal. Se utilizó esta combinación de alimentos prueba ya que, en previos estudios, muestra un incremento de la lipemia postprandial (Ooi et al. 2004). La bebida se administró después de 12 a 13 horas de ayuno y se recolectaron muestras sanguíneas desde el tiempo 0 y cada 60 minutos hasta la octava hora. Los individuos bebieron la carga de grasa entre 9 y 10 minutos sin causar problemas gastrointestinales y esteatorrea después de terminar el estudio.

La cantidad y preparación de nopal que consumieron los participantes fue acorde a lo descrito en estudios previos (López-Romero 2015a; Lopez-Romero *et al.* 2014) y fue proporcionado por un solo productor de nopal de la Delegación de Milpa Alta, con la finalidad de evitar variabilidad química.

Tabla 7. Composición de la bebida alta en grasa

Nutrientos	Gramos	%	Kcal
Lípidos	130	83	1170
Proteína	9.5	3	38
Hidratos de carbono	48	14	192
Calorías totales			1400

Se sirvieron 300 g de nopal que proporcionaron 81 Kcal, 270 g de agua, 10.5 g de fibra, 16.8 g de hidratos de carbono, 0.9 g de lípidos y 5.1 g de proteína. Los nopales se cortaron en piezas de aproximadamente 2.0 cm y se cocinaron al vapor durante 11 minutos. Los pacientes comieron la ración de nopal mencionada entre 10 a 13 minutos. Por otra parte, se determinó la capacidad antioxidante de la bebida alta en grasa en conjunto con los 300 gramos de nopal (ver figura 14), y se observó que la adición de nopal proporciona mayor capacidad antioxidante en comparación a la de la bebida alta en grasa en la cual la inca fuente antioxidante fue el jarabe de chocolate.

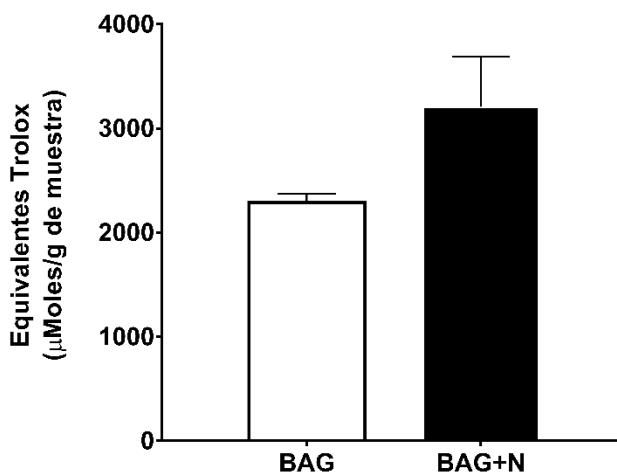


Figura 14. Capacidad antioxidante de la bebida alta en grasa y cuando se adiciona 300 gramos de nopal al vapor.

Para la fase a corto plazo se deshidrató el nopal en un desecador de flujo de aire a una temperatura de 50°C por un lapso de 12 horas, dicho tratamiento térmico no altera las propiedades químicas del nopal. Una vez deshidratado el nopal se pulverizó en una licuadora convencional y se tamizó para retirar impurezas con una malla metálica del número 6. El polvo de nopal se proporcionó en cápsulas de gelatina blanda, la cantidad de nopal deshidratado fue de 13.7 g/d lo que corresponden a 300 g de nopal en crudo (ver Figura 13B).

El placebo administrado fue caseinato de calcio al cual se le añadieron colorantes vegetales hasta que su apariencia fuera idéntica al nopal en polvo. Las cápsulas de nopal deshidratado y placebo se envasaron con el mismo número de unidades y fueron proporcionados por una persona ajena al estudio para que tanto el investigador como el participante no conocieran su contenido. La composición del nopal deshidratado y el placebo se presenta en la Tabla 8, las calorías de placebo se ajustaron a las calorías que proporciona el nopal en polvo.

Tabla 8. Composición del nopal deshidratado y del placebo

	Lípidos (g)	Proteínas (g)	Hidratos de carbono (g)	Kcal
Nopal deshidratado (13.7 g base seca)	0.26	2.10	7.51	38.5
Placebo (9.5 g)	0.14	8.40	0.01	34.9

8.2.1 Fase aguda

Después de los procedimientos de la visita de selección aquellos participantes incluidos en esta fase del protocolo (ver Figura 15) se les dieron instrucciones de como asistir a los días de estudio, éstas se enfocaron a que el sujeto no tenga alguna modificación en su dieta

habitual durante los 5 días previos a las fechas de estudio lo que incluye: no comer o beber algo fuera de lo común, ingerir alcohol, fumar, así como realizar actividad física extenuante y en el caso de las participantes femeninas no estar en su periodo menstrual.

Día 1 de estudio para los participantes del grupo control y de pacientes

El participante llegó por la mañana en ayuno de 12 horas, se le colocó un catéter en el brazo y se tomó una muestra de sangre (tiempo -15), después se le dio la bebida alta en grasa (entre 250 a 300 ml), la cual bebieron en menos de 15 minutos. Se tomó una muestra de sangre (basal o tiempo cero, a través del catéter) y se recolectaron otras 8 muestras más en intervalos de una hora cada una hasta llegar al minuto 480, en el transcurso del estudio el paciente solo ingirió agua natural. Después de recolectar la última muestra se retiró el catéter. Se proporcionó un refrigerio, se aclararon posibles dudas y se programó la segunda visita de estudio.

Día 2 de estudio para los participantes del grupo control y de pacientes

Con un lapso de 8 días después del día 1 de estudio, el paciente regresó por la mañana en ayuno de 12 horas, se le colocó un catéter en el brazo y se tomó una muestra de sangre (tiempo -15), después se le dieron 300 gramos de nopal al vapor los cuales fueron consumidos en menos de 15 minutos, al terminar se contaron 15 minutos y se tomó una muestra de sangre (basal o tiempo cero), enseguida se le dio la bebida alta en grasa cuya cantidad e ingredientes son idénticos a la de la visita del Día 1 de estudio y fue ingerida en menos de 15 minutos. Las muestras de sangre subsecuentes se tomaron a intervalos de una hora cada una hasta llegar al minuto 480. Después de recolectar la última muestra se retiró el catéter. Se proporcionó un refrigerio, se aclararon dudas o comentarios y finalizó la fase aguda del protocolo.

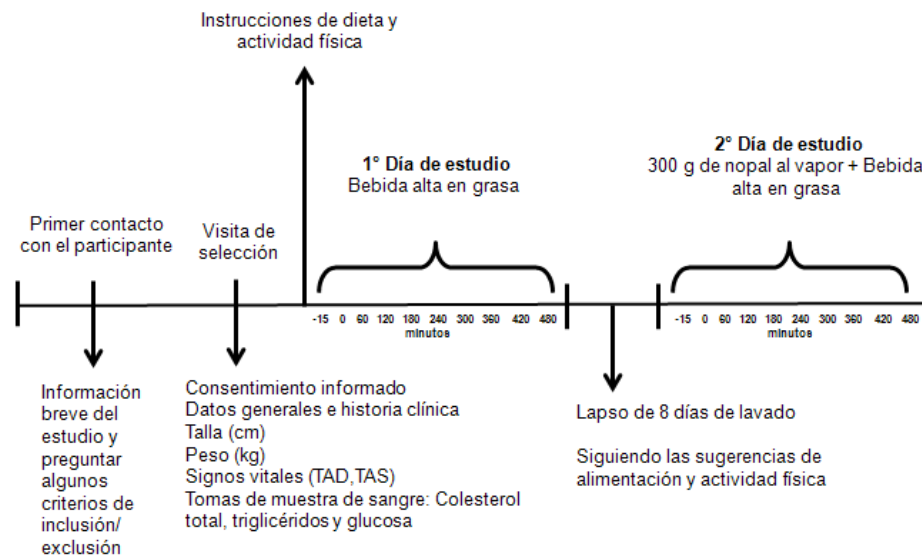


Figura 15. Procedimientos a seguir en la fase aguda.

8.2.3 Fase a corto plazo

Los procedimientos y criterios de selección de los participantes para este subestudio fueron los mismos que se han descrito para la fase aguda. Se explicó la naturaleza del subestudio y se aclararon dudas o comentario al respecto. Una vez que el paciente declaró participar en el subestudio de manera voluntaria y después de obtener su consentimiento informado, se realizó un historia médica, se tomaron mediciones de signos vitales, antropometría y se recolectó una muestra de sangre venosa para determinar la concentración de triglicéridos, colesterol total, glucosa, insulina, tamaño de partícula de lipoproteínas y actividad antioxidante, estos procedimientos fueron repetidos a los 7 días, a excepción de la determinación de glucosa.

A los participantes incluidos en esta fase del protocolo se les dieron instrucciones para llevar un plan de alimentación propuesto por el ATP-III para el tratamiento de la reducción de lípidos sanguíneos durante una semana, a su vez, se les pidió que evitaran ingerir alcohol,

fumar y realizar actividad física extenuante durante el período de esta fase, los participantes en este subestudio serán asignados a uno de dos grupos, uno en el cual recibirá cápsulas de nopal deshidratado y otro recibirá placebo. El propósito de esta fase del estudio fue evaluar el efecto del consumo del nopal deshidratado en un lapso de 7 días sobre las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, tamaño de las lipoproteínas, insulina y actividad antioxidante en pacientes con hipertrigliceridemia.

Las cápsulas de nopal deshidratado tuvieron el equivalente a 300 gramos de nopal crudo. La deshidratación del nopal se realizó en un secador atmosférico a 55°C, se pulverizó y se encapsuló, una vez logrado lo anterior, se entregó a los participantes las cápsulas del nopal o placebo en empaques individuales con la cantidad exacta para el periodo de tratamiento. Los participantes tomaron un total de 27 cápsulas de nopal deshidratado o placebo por día. Se explicó que 15 minutos antes de cada comida fuerte ingerirá 9 cápsulas de nopal deshidratado o placebo, además de seguir el plan de alimentación.

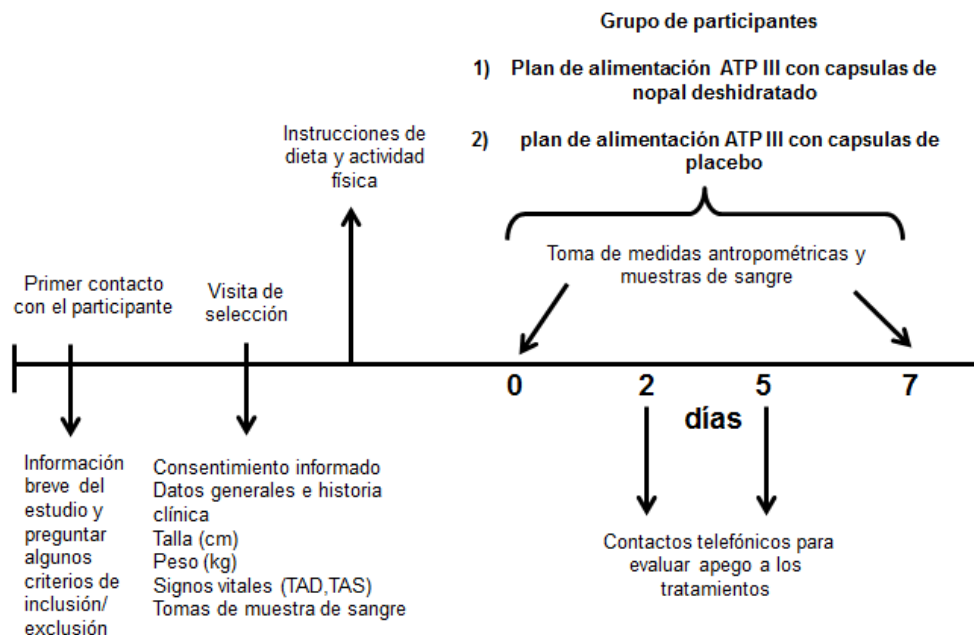


Figura 16. Procedimientos a seguir en la fase a corto plazo.

8.3 Métodos

Visita de selección.

En la visita de selección a todos los participantes les midió el peso y la talla corporal, la tensión arterial y se calculó el IMC. Además, se les realizó una historia clínica para recabar datos generales, antecedentes patológicos personales y antecedentes familiares (Anexo 1), un cuestionario de actividad física y se les tomó una muestra sanguínea para conocer la concentración de lípidos y glucosa.

Medidas antropométricas.

La medición del peso corporal y la talla se determinó de acuerdo a las técnicas sugeridas por la OMS con equipo que cumplió con normas de calidad y confiabilidad en la medición.

Peso

La medición del peso en los participantes se hizo en ayuno, con ropa ligera, y sin zapatos. Se midió en una báscula de precisión previamente calibrada con el paciente de pie al centro de la báscula, en posición firme con los brazos sueltos a los lados del cuerpo y de frente al evaluador. La medición se realizó con una precisión de ± 100 g.

Talla

Para medir la talla los participantes se colocaron de pie en una superficie plana, descalzos, de espaldas al estadímetro y de frente al observador. En posición erguida con los brazos sueltos a los lados; los talones juntos y las puntas de los pies ligeramente separadas. La cabeza se colocó en posición con el plano de Frankfort. Una vez conseguida la posición correcta, se deslizó el cursor del estadímetro hasta hacer contacto con el vértice de la cabeza y se registró la medida más cercana a 1 mm.

Índice de masa corporal (IMC)

De las variables peso y la talla se obtuvo el IMC. El peso en kg se dividió entre el cuadrado de la talla en metros (kg/m²) y de esta manera se obtuvo el IMC.

Tensión arterial

La tensión arterial se midió utilizando un baumanómetro digital marca Omron, HEM-781INT. La persona se mantuvo sentada y la medición se realizó en el brazo derecho. La primera lectura se eliminó y posteriormente se tomaron 2 lecturas más para determinar la tensión arterial sistólica y diastólica

Perfil de lípidos y glucosa en sangre total

Durante la visita de selección y en las visitas de tratamiento el colesterol total, los triglicéridos, las HDL, las LDL y la glucosa se determinaron utilizando un analizador bioquímico automatizado, COBAS ROCHE C111.

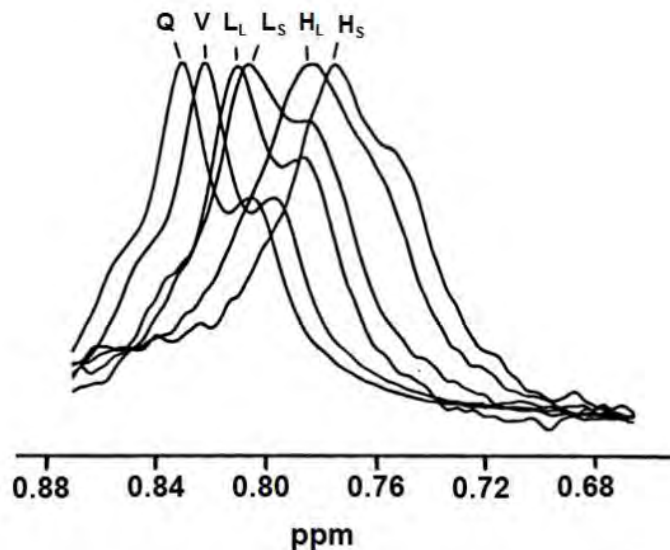
Insulina en suero

La insulina sérica se determinó a través de un estuche de radioinmunoanálisis (Human RIA kit, Millipore, ST Charles, MO, EUA). Los complejos inmunes se contabilizaron en un contador Cobra II Gamma (Packard Instruments). El método consiste en mezclar una cantidad constante de antígeno marcado radiactivamente y una cantidad constante de un anticuerpo para ese antígeno. Se lleva a cabo la reacción antígeno-anticuerpo. Posteriormente, se separa la fracción de antígeno que se ha unido de la que permanece libre. Se cuantifica la radiactividad. Si la muestra contiene antígeno no marcado, éste competirá con el marcado para unirse al anticuerpo por lo que habrá un descenso en la

radiactividad. El descenso es proporcional a la concentración de antígeno no marcado de la muestra.

Tamaño de lipoproteína

El análisis de las subclases de lipoproteínas se determinó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (ERMN); un método desarrollado a principios de los 90's (Otvos et al. 1992). Esta técnica se basa en la detección de las señales emitidas por los protones de los grupos metilo de las diferentes lipoproteínas. Las muestras de suero o plasma se colocan dentro de un campo magnético y son irradiadas por pulsos de radiofrecuencias de 200 a 400 MHz, esta radiación produce la resonancia de los átomos de los grupos metilo terminales de los fosfolípidos, colesterol no esterificado, esteres de colesterol y triglicéridos. Por diferencias energéticas producidas por los pulsos de radiofrecuencias sobre los componentes lipídicos de las lipoproteínas se originan señales las cuales se digitalizan en un espectro de frecuencias. Las amplitudes de dichas frecuencias son empleadas para determinar la concentración y tamaño de las diferentes lipoproteínas ya que cada espectro es una huella específica para cada subclase. En la Figura 17 se presenta un ejemplo de los espectros de algunos tipos de lipoproteínas, cada uno de estos espectros se ubica en un gráfico que presenta la intensidad del campo magnético contra la frecuencia expresada en unidades por partes por millón (ppm), como se puede observar cada espectro se encuentra a diferente distancia, esto es el desplazamiento químico que permite identificar los compuestos específicos de la muestra analizada. A su vez, cada espectro se ubica en una región de 0.87 a 0.67 ppm, que es la región donde aparecen las señales que emiten los grupos metilo de las lipoproteínas.



Adaptada de Otvos e tal, 1992. Q quilomicrón, V VLDL, L_L LDL grande, L_S LDL pequeña, H_L HDL grande, H_S HDL pequeña.

Figura 17. Resonancias de subclases de lipoproteínas obtenidas a 250 MHz.

Actividad antioxidante en plasma

La determinación de la actividad antioxidante se realizó por el método DPPH. El método de 2,2-difenil-1-picrilhidracilo se utiliza para evaluar la actividad antioxidante de un compuesto o de una mezcla. Se basa en la reducción del DPPH, un radical libre que por su electrón desapareado presenta absorbancia a 517 nm (púrpura) y en presencia de un antioxidante (donador de hidrógeno o electrones) la absorbancia disminuye. A partir del ensayo con DPPH se obtiene la concentración efectiva (IC) que se define como la concentración a la cual se disminuye en un 50% con respecto a la inicial de DPPH.

Análisis de microbiota

Se recolectaron muestras de heces antes y después del tratamiento con cápsulas de nopal. Se realizó la extracción del DNA mediante el uso de columnas de QIAGEN ® usando el QIAamp fast DNA Stool Mini Kit. La concentración de DNA y pureza se cuantificó mediante el

NanoDrop 2000. Posteriormente, se realizaron rangos dinámicos para determinar la concentración a utilizar en la PCR del proceso de caracterización de las Phyla bacterianas. Para la amplificación y secuenciación del DNA extraído se siguió el protocolo de secuenciación masiva con la plataforma MiSeq de Illumina el cual se basa en la amplificación de las secuencias de las regiones V3 y V4 para construir librerías genómicas (ver Figura 18). Para la obtención de rangos dinámicos y procedimientos de secuenciación se siguió la metodología de Sánchez-Tapia (Sánchez-Tapia 2016). Se utilizó el programa QIIME V1.9 para analizar los datos de secuenciación y caracterizar los patrones bacterianos (Caporaso et al. 2010). Por otra parte, a cada participante se les explicó el procedimiento para la recolección de la muestra de heces, se le entregó un kit el cual contenía una caja de unicel, viales para la muestra y una bolsa con gel para mantener fría la muestra. Se realizaron llamadas telefónicas para recordar los procedimientos de recolección de la muestra.

8.4 Tamaño de muestra y análisis estadístico

Para la fase aguda se calculó el tamaño de muestra utilizando la siguiente formula:

$$n = 2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$$

Sustituyendo con los siguientes datos de acuerdo a lo publicado (Ooi *et al.* 2004).

Error tipo I (α)	0.05
Error tipo II (B)	20%
Desviación estándar	15.36 mg/dl
Tamaño de efecto	21.08 mg/dl

Por lo anterior consideramos nuestro tamaño de muestra por grupo de 8.3 participantes, y se agregó un 30% por las posibles pérdidas por lo que son 11 pacientes por grupo.

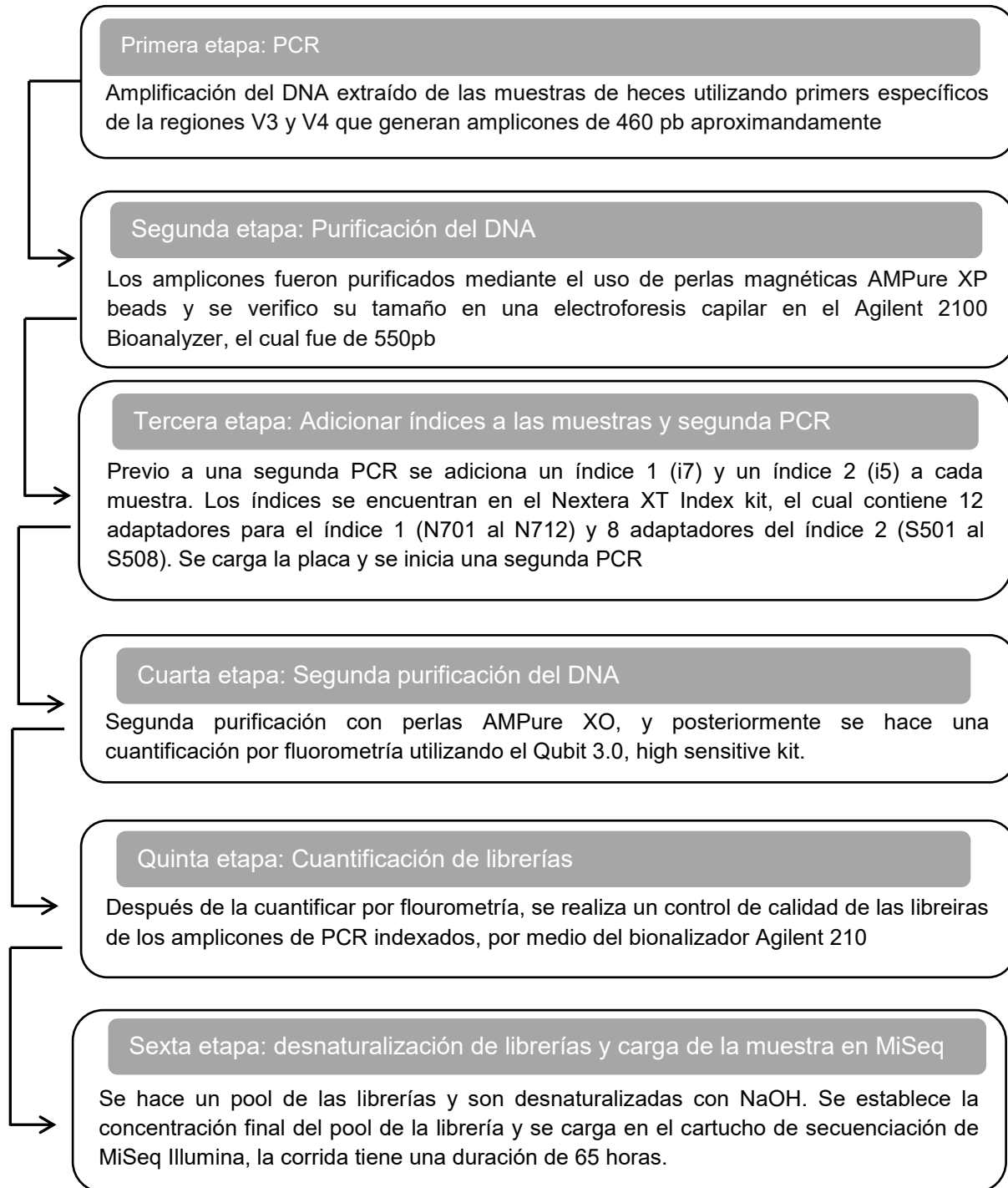


Figura 18. Etapas para la obtención de librerías con la plataforma Miseq de Illumina.

Para la fase a corto plazo se calculó el tamaño de muestra utilizando la siguiente formula:

$$n = 2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$$

Sustituyendo con los siguientes datos de acuerdo a lo publicado (Ooi *et al.* 2004).

Error tipo I (α)	0.05
Error tipo II (B)	20%
Desviación estándar ¹	15 mg/dl
Tamaño de efecto	18 mg/dl

Por lo anterior consideramos nuestro tamaño de muestra por grupo de 10.8 paciente y se agregó un 30% por las posibles pérdidas, por lo que son 14 pacientes por grupo.

Se calculó el incremento del área bajo la curva (iABC) de triglicéridos e insulina de los resultados de la fase aguda de cada sujeto estudiado. Se utilizó la suma de las áreas de los triángulos y rectángulos para determinar los valores del iABC (Torres y Torres *et al.* 2006) los cuales se expresaron como promedio \pm error estándar (EE). Así mismo, para la fase a corto plazo, las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, glucosa, insulina y tamaño de lipoproteínas se expresaron en las mismas unidades. Las diferencias entre tratamientos en ambas fases del protocolo se evaluaron con la prueba t de student para muestras repetidas. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como diferencia estadísticamente significativa. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Prisma 6.0 para windows (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

Consideraciones éticas

Este proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (**ANEXO**

2). Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética (**ANEXO 3**).

Adherencia a los tratamientos

Es conocido que la adherencia a un plan de alimentación no es fácilmente cubierta por una gran mayoría de participantes, y esto depende en gran medida del grado de comportamiento de una persona para tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida que correspondan con las recomendaciones acordadas con un profesional de la salud (OMS *et al.* 2004). Algunos autores han propuesto diversas estrategias para lograr el apego a los tratamientos (Haynes *et al.* 2002). En el presente estudio se explicó a cada participante la importancia de cumplir con los procedimientos del protocolo en cada una de sus fases para tener resultados confiables. Se realizaron llamadas telefónicas antes y durante las intervenciones para asegurar el ayuno de por lo menos 12 horas, recolección de muestra de heces y consumo de cápsulas de nopal deshidratado o placebo. En cuestión a la adherencia al plan de alimentación en las mismas llamadas telefónicas se resolvieron dudas y se les explicó diferentes menús para facilitar el apego al tratamiento. A cada participante de la fase a acorto plazo se les entregó un frasco con cápsulas con nopal deshidratado o placebo y se les pidió que lo regresarán en la visita 2. Al contabilizar las cápsulas se observó un apego del 97% en la toma de las mismas. Al final de las fases del protocolo a cada participante se le dio un plan de alimentación para que pudiera seguir el control de triglicéridos, colesterol total y peso corporal.

9. Resultados

9.1 Características de los participantes

En la fase aguda se incluyeron un total de 22 participantes, 11 voluntarios sanos y 11 pacientes con hipertrigliceridemia (HTG). En la fase a corto plazo se incluyeron 28 participantes con HTG que fueron asignados en dos grupos uno que recibió tratamiento estándar para el tratamiento de la HTG y nopal deshidratado. Un segundo grupo recibió tratamiento estándar con cápsulas de placebo. Las características generales de los pacientes con HTG y de los voluntarios sanos se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Características clínicas y bioquímicas de los participantes de la fase aguda y a corto plazo

Variable	Fase aguda			Fase a corto plazo		
	Voluntarios sanos	Pacientes con HTG	p	Pacientes con HTG en el grupo con capsulas de nopal	Pacientes con HTG en el grupo con capsulas de placebo	p
n	11	11		14	14	
Edad (años)	34 ± 9.9	36.6 ± 8.9	0.52	40.5 ± 2.9	41 ± 2.6	0.90
TAS (mmHg)	118.5 ± 12.1	116.2 ± 8.9	0.60	114.7 ± 9.8	112.2 ± 10.4	0.51
TAD (mmHg)	67.8 ± 12.4	75.9 ± 11.4	0.12	78.4 ± 5.6	73.6 ± 4.9	0.06
Peso (kg)	59.2 ± 7.4	76 ± 13.4	0.01	83.9 ± 11.9	79.8 ± 11.3	0.40
Talla (cm)	165.5 ± 8	159.5 ± 7.9	0.12	159.9 ± 7.7	159.9 ± 10.2	0.97
IMC (kg/m ²)	21.6 ± 2.5	29.5 ± 3.6	0.0001	32.7 ± 4.5	30.8 ± 4.4	0.25
Glucosa (mg/dL)	78.9 ± 6.8	78.2 ± 10.2	0.84	86.2 ± 9.7	85.1 ± 6.9	0.73
Colesterol (mg/dl)	169.1 ± 17.5	194.9 ± 38.9	0.59	200.9 ± 45.5	198.15 ± 59.2	0.89
TG (mg/dL)	110.3 ± 20.8	270.9 ± 43.6	0.0001	270.9 ± 60.5	246.94 ± 68.8	0.61
HDL (mg/dL)	46.1 ± 7.3	39.1 ± 8	0.05	41.6 ± 9.2	34.9 ± 9.4	0.06
LDL (mg/dL)	109.8 ± 11.2	144.2 ± 37.7	0.01	105.1 ± 47.1	113 ± 65.6	0.68

Los valores se muestran en promedio ± DE

9.2 Efecto de la bebida alta en grasa y nopal al vapor sobre la concentración de triglicéridos, insulina y actividad antioxidante en voluntarios sanos y pacientes con hipertrigliceridemia.

Triglicéridos en la fase aguda

Como se observa en el panel A de la Figura 19 las concentraciones basales de triglicéridos (TG) en participantes sanos fueron de 91.8 ± 4.1 mg/dL. Después de ingerir la BAG las concentraciones de TG aumentaron a 227.5 ± 3.5 mg/dL valor máximo alcanzado a la cuarta hora. Al final del estudio los triglicéridos se ubicaron en 116.5 ± 6.2 mg/dL. El consumo de nopal disminuyó ligeramente los niveles de TG (35.3 ± 6.0 mg/dL) en las primeras cuatro horas, sin embargo, este efecto antihiperlipemiente desaparece a partir de la quinta hora y al final del estudio. La concentración máxima de TG con este tratamiento fue de 232.5 ± 4.5 mg/dL en la hora 4. El iABC con la BAG ($38,572 \pm 5,288$ mg·h/dL) fue menor que el de la BAG+N ($41,809 \pm 6,926$ mg·h/dL) pero no se encontraron diferencias significativas ($p=0.66$).

En el panel B de la Figura 19 se muestran las concentraciones de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia los niveles basales fueron de 223.4 ± 13.8 mg/dL. Después de ingerir la BAG los TG aumentaron hasta 518.8 ± 70.1 mg/dL en la quinta hora.

Al final del estudio la concentración de TG fue de 375.5 ± 78.9 mg/dL. Cuando los pacientes con HTG recibieron el tratamiento de la BAG+N el pico máximo de TG se ubicó en la sexta hora de estudio (553.1 ± 73.8 mg/dL) y disminuyendo a 487.1 ± 87.1 mg/dL al final del tratamiento.

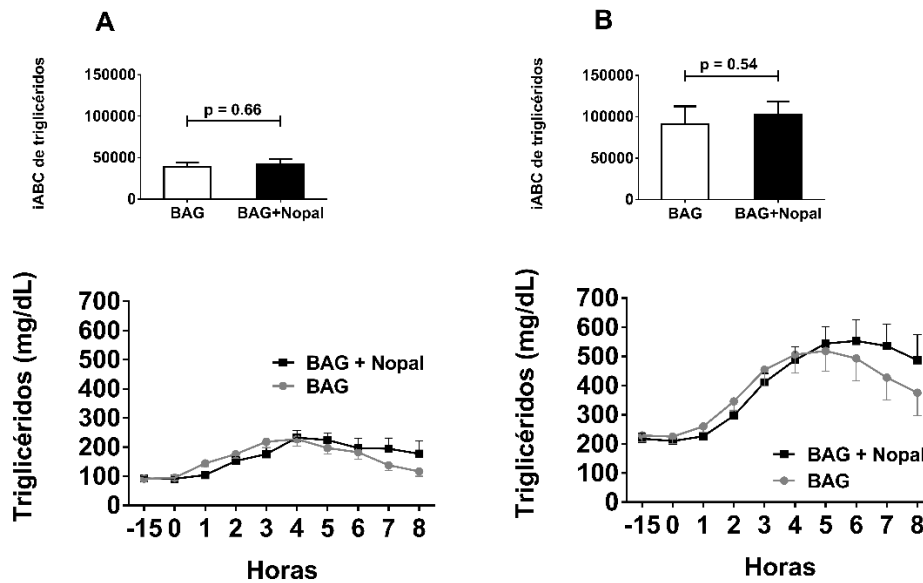


Figura 19. Triglicéridos séricos e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N. Panel (A) participantes sanos, panel (B) pacientes con hipertrigliceridemia.

De igual manera que con los participantes sanos existe un modesto efecto antihiperlipemiante dentro de las primeras cuatro horas después de haber consumido el nopal, sin embargo, esta condición se observa a partir de la quinta hora y hasta el final del estudio. El iABC con la BAG+N fue mayor ($102,879 \pm 15,625$ mg·h/dL) que el incremento del área de la BAG ($91,157 \pm 21,348$ mg·h/dL), la diferencia no fue significativa ($p=0.54$).

Insulina en la fase aguda

Las concentraciones basales de insulina en participantes sanos, se presentan en el panel C de la Figura 20 y fueron de 19.3 ± 2.7 μ U/mL. Después de consumir la BAG los niveles de insulina aumentaron a 35.9 ± 10.6 μ U/mL valor máximo alcanzado a la primera hora. En la última hora del estudio la insulina se ubicó en 15.03 ± 4.2 μ U/mL. Al consumir el nopal los niveles de insulina estuvieron ligeramente por arriba que las concentraciones en comparación con las observaciones de la BAG a lo largo del estudio. Los niveles máximos de

insulina con la BAG+N se observaron en la primera hora con un valor de $41.9 \pm 11.5 \mu\text{U/mL}$, desde este punto en adelante los niveles de esta hormona fueron disminuyendo hasta $20.5 \pm 3.7 \mu\text{U/mL}$ en la octava hora del estudio. El iABC con la BAG+N ($3,114 \pm 1,301 \mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$) fue mayor que la de la BAG ($1,961 \pm 601 \mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$), las diferencias no fueron significativas ($p=0.35$).

Las concentraciones de insulina en pacientes con HTG se presentan en el panel D de la Figura 20. Los niveles basales fueron de $21.6 \pm 2.6 \mu\text{U/mL}$ y se incrementaron en la primera hora hasta $42.1 \pm 6.6 \mu\text{U/mL}$ después de ingerir la BAG, siendo el valor máximo encontrado. Al final del estudio la concentración de insulina fue de $16.1 \pm 2.1 \text{ mg/dL}$. Cuando los pacientes con HTG recibieron el tratamiento de la BAG+N el pico máximo de insulina se observó en la primera hora de estudio ($54.7 \pm 11.4 \mu\text{U/mL}$) y fue disminuyendo hasta $20.6 \pm 3. \text{ mg/dL}$ al final del tratamiento. El iABC con la BAG+N fue mayor ($4,127 \pm 1061 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$) que el incremento del área de la BAG ($3,251 \pm 661 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$), la diferencia no fue significativa ($p=0.49$).

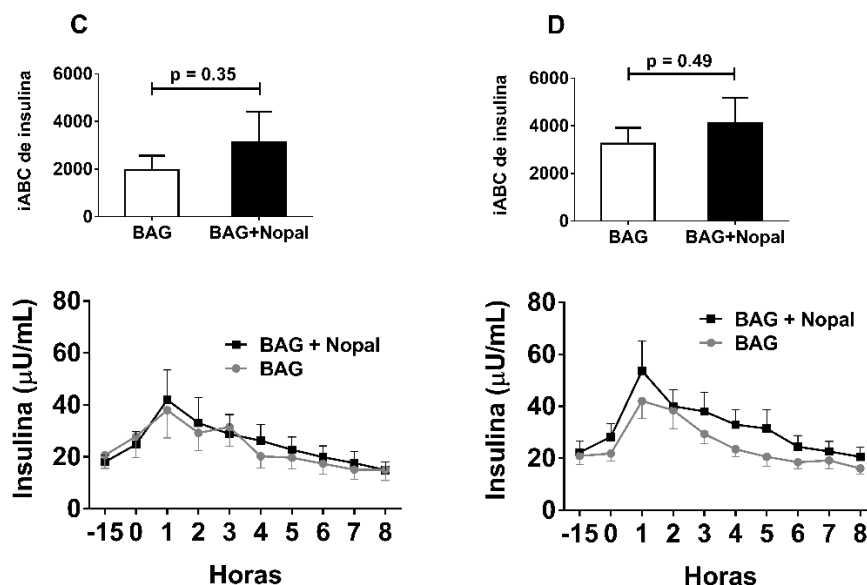


Figura 20. Concentración de insulina e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N. Panel (C) participantes sanos, panel (D) pacientes con hipertrigliceridemia.

Actividad antioxidante en la fase aguda

Con respecto a la actividad antioxidante las concentraciones basales fueron de $25.3 \pm 3.4\%$ de atrapamiento de DPPH en participantes sanos (Figura 21 panel E). Como se puede apreciar después del consumo de la BAG+N la actividad antioxidante en personas sanas es mayor en comparación con los valores que observados con la BAG a lo largo del estudio.

Por otro lado, en pacientes con HTG (Figura 21 panel F) los niveles basales de la actividad antioxidante se ubicaron en $15.3 \pm 1.3\%$ de atrapamiento de DPPH, 11% por debajo de los valores observados en voluntarios sanos. Durante los primeros 60 minutos de estudio, la actividad antioxidante fue menor cuando se adicionó el nopal al tratamiento, sin embargo, en la segunda hora se observa el pico máximo de $18.1 \pm 2.4\%$ de atrapamiento de DPPH y desde este punto hasta el final del estudio la actividad antioxidante están por arriba de los valores de la BAG. Sin embargo, estos resultados no presentaron significancia estadística, $p = 0.78$ para el grupo voluntarios sanos y $p = 0.86$ para el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia.

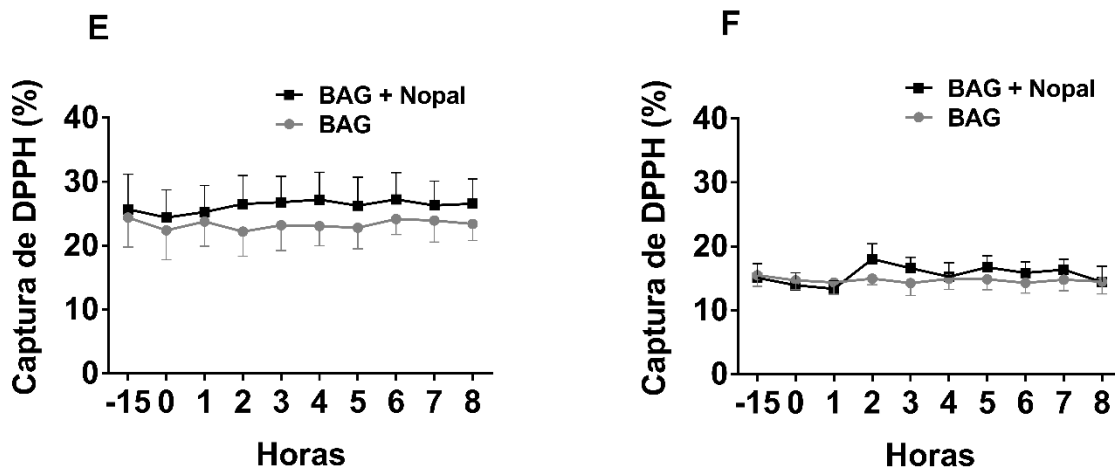


Figura 21. Actividad antioxidante e incremento del área bajo la curva después del consumo de la BAG y de la BAG+N. Panel (E) participantes sanos, panel (F) pacientes con hipertrigliceridemia.

9.3 Efecto de cápsulas con nopal deshidratado o placebo sobre la concentración de triglicéridos, colesterol total, actividad antioxidante, subclases de lipoproteínas y cambios de la microbiota en pacientes con hipertrigliceridemia

Triglicéridos en la fase a corto plazo

Como se presenta en la Figura 22 las concentraciones basales de TG en los participantes del grupo que recibió cápsulas de nopal fueron de 269.6 ± 15.3 mg/dL y del grupo placebo 245.2 ± 7.1 mg/dL. Después de siete días de tratamiento con las cápsulas de nopal las concentraciones de TG disminuyeron a 185.6 ± 18.2 mg/dL ($p < 0.001$), lo que representa una reducción del 31%, en comparación con el grupo placebo en el cual los TG disminuyeron a 174.8 ± 10.1 mg/dL ($p < 0.001$), lo que representa un 28% de disminución con respecto al basal.

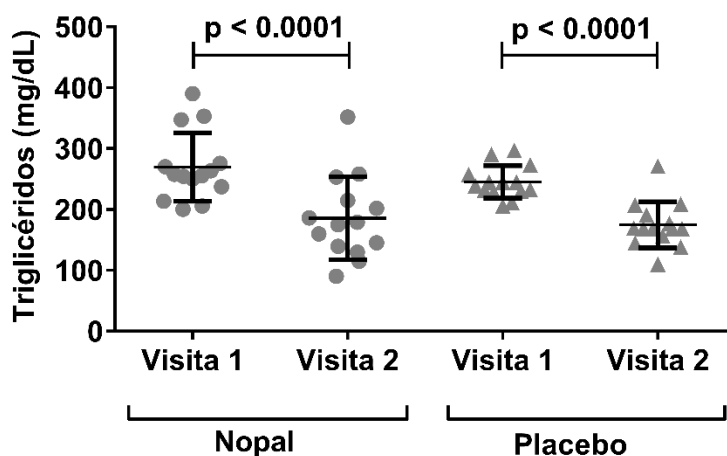


Figura 22. Concentración de triglicéridos en pacientes con HTG antes y siete días después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo.

Colesterol total en la fase a corto plazo

Los pacientes en el grupo de cápsulas con nopal tuvieron concentraciones basales de colesterol total (CT) de 200.9 ± 12.1 mg/dL y del grupo placebo 198.1 ± 15.8 mg/dL (Figura 23).

A los siete días de tratamiento con las cápsulas de nopal las concentraciones de CT disminuyeron a 175.5 ± 7.47 mg/dL, lo que representa una reducción de 10.4%, en comparación con el grupo placebo donde los niveles de CT disminuyeron a 192.5 ± 9.6 mg/dL, lo que representa un 2.1% de disminución con respecto al basal, ninguna de las reducciones mostró diferencia significativa.

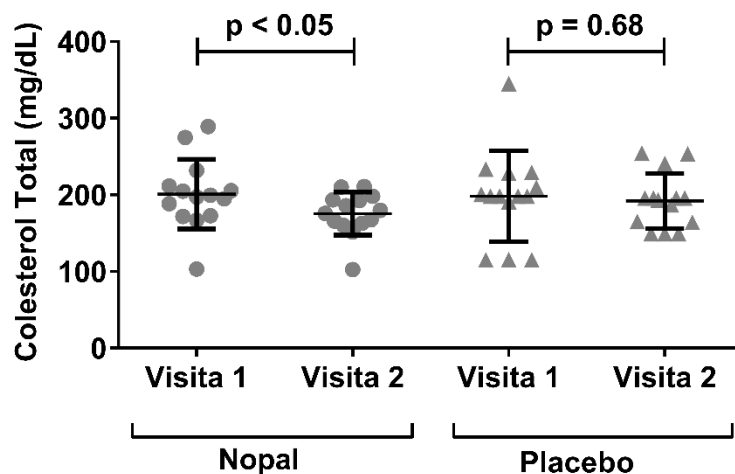


Figura 23. Concentración de colesterol total en pacientes con HTG antes y siete días después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo.

Actividad antioxidante en la fase a corto plazo

Con respecto a la actividad antioxidante (Figura 24) en los pacientes que consumieron cápsulas con nopal presentaron $15.0 \pm 0.8\%$ de captura de DPPH al inicio del estudio, el cual aumentó a $20.2 \pm 1\%$ después del de tratamiento, lo que representa un incremento del 25.6% ($p < 0.001$). El grupo con placebo inició con un $16.9 \pm 1.7\%$ de captura de DPPH y después de una semana este fue de $14.4 \pm 2\%$, lo que representa una disminución del 14.6% con respecto al basal, el cual no es significativo ($p = 0.34$).

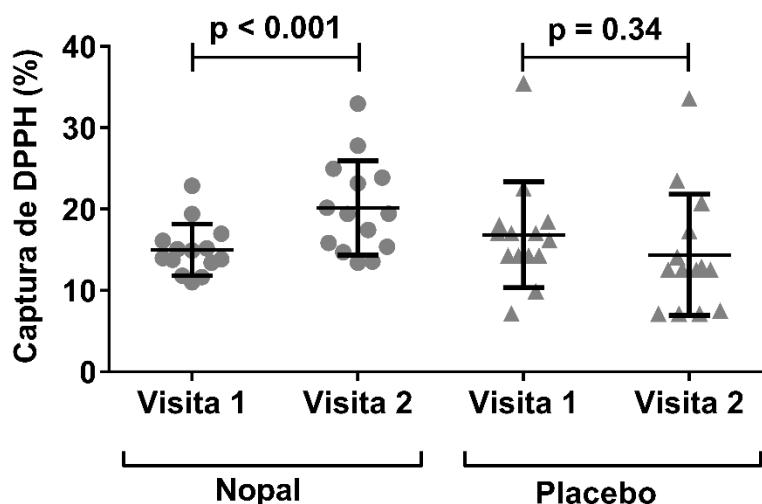


Figura 24. Actividad antioxidante en pacientes con HTG antes y siete días después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado o placebo.

9.4 Subclases de lipoproteínas

A continuación, se desglosan los resultados de las diferentes subclases de lipoproteínas evaluadas en una submuestra de cinco pacientes con HTG de la fase a corto plazo que recibieron tratamiento estándar para el control de la HTG más las cápsulas de nopal deshidratado durante una semana. Este submuestra estuvo conformada por 4 mujeres y 1 hombre residentes de la Ciudad de México, sus características basales fueron edad promedio de 36.8 ± 1 años, peso corporal 82.1 ± 2.6 kg, IMC 33.5 ± 1 kg/m², triglicéridos 257.3 ± 3.7 mg/dL, colesterol total 196.3 ± 7.2 mg/dL, HDL 40 ± 1.7 mg/dL, LDL 104.8 ± 8.9 mg/dL, glucosa 84.1 ± 1 mg/dL. La ERMN de las muestras de los cinco participantes fueron enviadas a LipoScience (Raleigh, North Carolina) para su procesamiento, las concentraciones de las diferentes lipoproteínas se expresan en nmol/L.

Quilomicrones y subclases de VLDL

Las concentraciones de quilomicrones en la primera visita fueron de 67.1 ± 8.2 nmol/L y después de una semana los valores encontrados son de 60.4 ± 9.08 nmol/L, lo que representa

una disminución del 1.2%. Las partículas grandes de VLDL disminuyeron de la visita basal (7 ± 1.2 nmol/L) un 0.6% con respecto a la segunda visita (3.8 ± 0.8 nmol/L). Las subclases medianas de VLDL prácticamente no presentaron cambio alguno de la visita uno (21.8 ± 1.68 nmol/L) a la segunda visita (21.3 ± 5.8 nmol/L). En tanto a las VLDL pequeñas los valores basales fueron de 39 ± 8.2 nmol/L y al final del tratamiento se observaron niveles de 29.9 ± 9 nmol/L, lo que represento una disminución del 1.6%, Ver Figura 25.

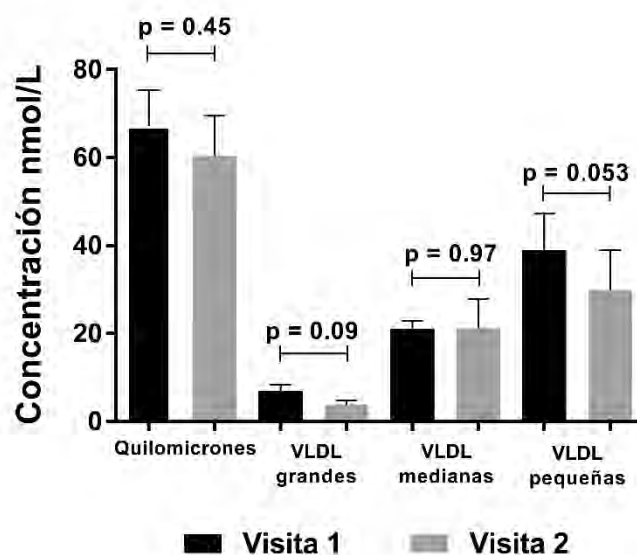


Figura 25. Quilomicrones y subclases de VLDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

Subclases de LDL

El total de partículas de LDL tiene un cambio significativo ($p < 0.01$) después d una semana de tratamiento, en la visita 1 se encontraron valores de $1,400\pm 132.2$ nmol/L y en la segunda visita estos fueron de $1,050\pm 127$ nmol/L, lo que representa una disminución del 61.6%, (Figura 26).

Las IDL tuvieron un porcentaje de cambio de 9.1%, los valores basales fueron de 144 ± 38.7 nmol/L y disminuyeron a 92.4 ± 8.5 nmol/L, sin alcanzar significancia estadística. Las LDL medianas en la primera visita presentaron valores de 446.6 ± 100.4 nmol/L y en la segunda determinación fueron de 324.2 ± 93.1 nmol/L, lo que representó un 21.5% de cambio. Por último, las LDL pequeñas presentaron una concentración basal de 809 ± 86.1 nmol/L y en la visita 2 fue de 633.8 ± 84.3 nmol/L, es una modificación del 30.8% después de una semana de la ingestión de cápsulas con nopal deshidratado.

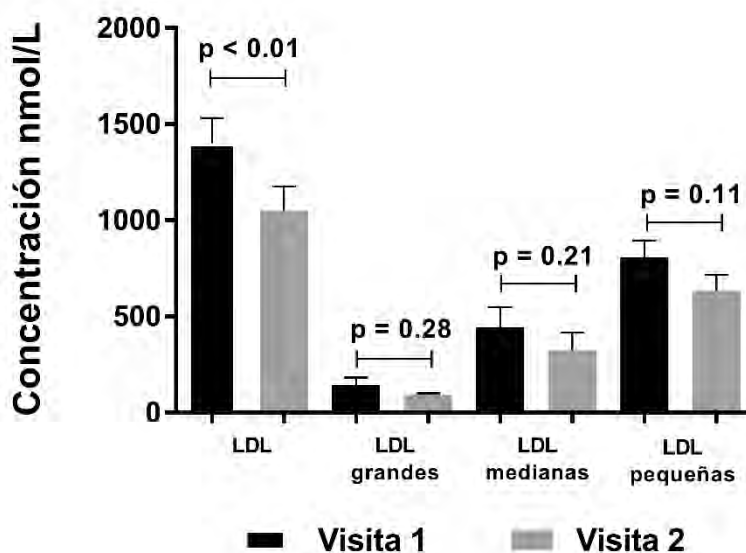


Figura 26. Subclases de LDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

Subclases de HDL

En cuanto al total de partículas de HDL las concentraciones basales fueron de 35.6 ± 1 $\mu\text{mol/L}$ y en la segunda visita estos fueron de 30.9 ± 2 $\mu\text{mol/L}$, lo representa una disminución del 1%. A su vez, las HDL grandes mostraron un valor basal de 3.6 ± 0.3 $\mu\text{mol/L}$ y disminuyeron a 3.7 ± 0.3 $\mu\text{mol/L}$. Las HDL medianas en la primera visita presentaron valores de 12.3 ± 1.4

$\mu\text{mol/L}$ y en la segunda determinación fueron de $10.6 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$. Finalmente, las HDL pequeñas presentaron en la primera visita valores de $19.6 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ y en la visita 2 de $16.5 \pm 0.8 \mu\text{mol/L}$.

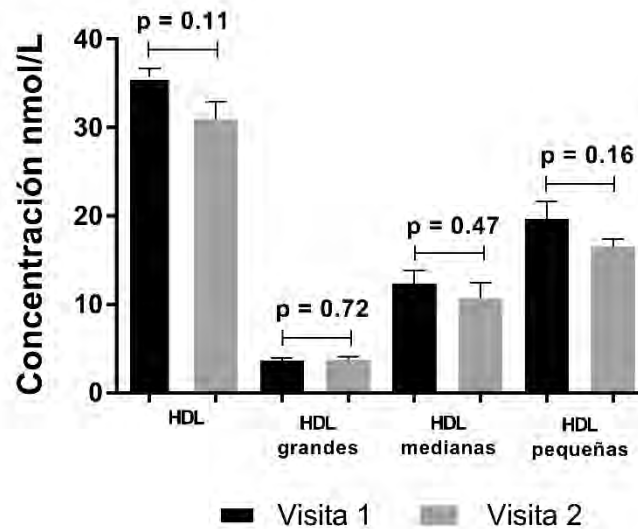


Figura 27. Subclases de HDL en pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

9.5 Análisis de la microbiota intestinal

Se obtuvieron muestras fecales de 6 pacientes con HTG que participaron en la fase a corto plazo del estudio, con la finalidad de hacer un estudio exploratorio de cuál es la microbiota de este tipo de pacientes después de un tratamiento estándar para el control de las dislipidemias más la adición de 13.7 g/d de nopal deshidratado durante un periodo de una semana. Ningún participante presentó alguna historia de problemas gastrointestinales, ni tomaron antibióticos antes y durante el tratamiento. Este subgrupo fue conformado por 5 mujeres y 1 hombre residentes de la Ciudad de México, y sus características basales fueron edad promedio de 43.3 ± 3 años, peso corporal 81.5 ± 4 kg, IMC 32.5 ± 1.2 kg/m², triglicéridos

228.6±7.1 mg/dL, colesterol total 199±12.4 mg/dL, HDL 38.7±2.9 mg/dL, LDL 130.7±12.3 mg/dL, glucosa 89.1±2.7 mg/dL.

Por medio de la secuenciación con la plataforma Illumina MiSeq se obtuvieron un número >390,000 lecturas, de las cuales 99.7%, 77.9% y 36.5% fueron asignadas al phylum, género y especie respectivamente. A nivel de phylum se encontró la presencia de *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Cyanobacteria* y *Bacteroidetes*, sin embargo, no se observó cambio alguno en la microbiota intestinal de los pacientes con HTG después de consumir las cápsulas con nopal deshidratado (ver Figura 28).

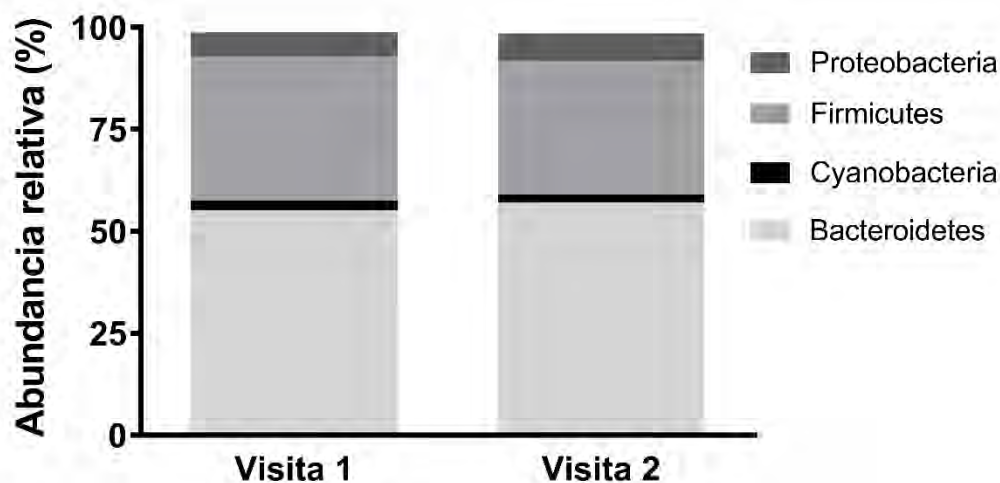


Figura 28. Phylum encontrados en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

A nivel género, se encontró la presencia de *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteriodes*, y de este último se nota una reducción en la abundancia relativa de *Bacteroides* después del consumo de nopal, de 31% en la primera visita a 28% ($p= 0.66$) en la segunda evaluación (ver Figura 29).

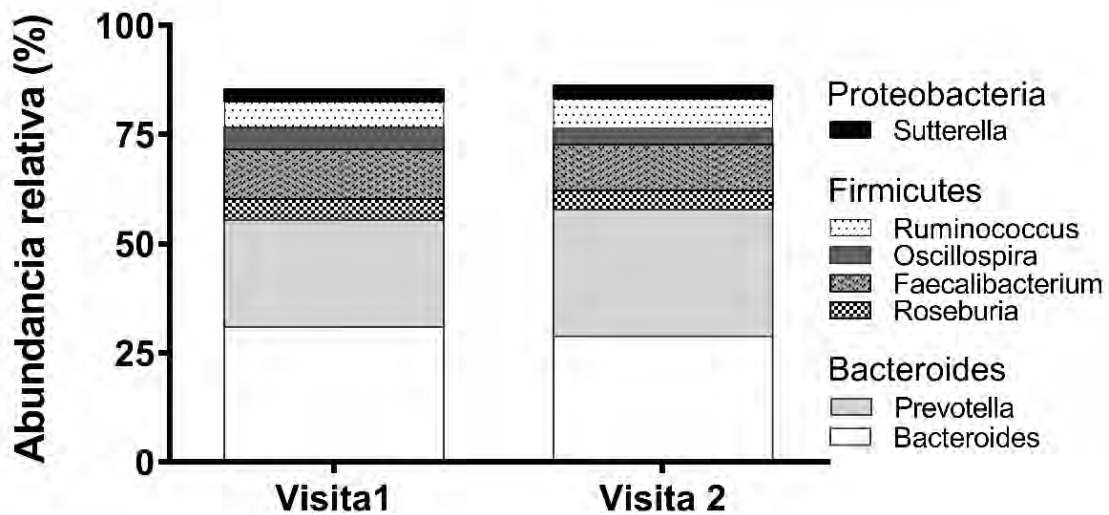


Figura 29. Géneros encontrados en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

En cuanto a nivel de especie se encontró que *Bifidobacterium adolescentis* incrementó 5.4 veces ($p=0.43$), *Prevotella copri* 12% ($p=0.31$), *Lactobacillus reuteri* 75% ($p=0.62$) y *Lactobacillus ruminis* 69% ($p=0.03$) después de una semana de tratamiento con cápsulas de nopal deshidratado (ver Figura 30, panel A, B, C y D). Por otro lado, se observó una disminución en la abundancia relativa de *Escherchia coli* 72% ($p=0.56$) y *Streptococcus luteciae* 55% ($p=0.06$), después de consumir nopal deshidratado por 7 días, ver Figura 30, panel E y F.

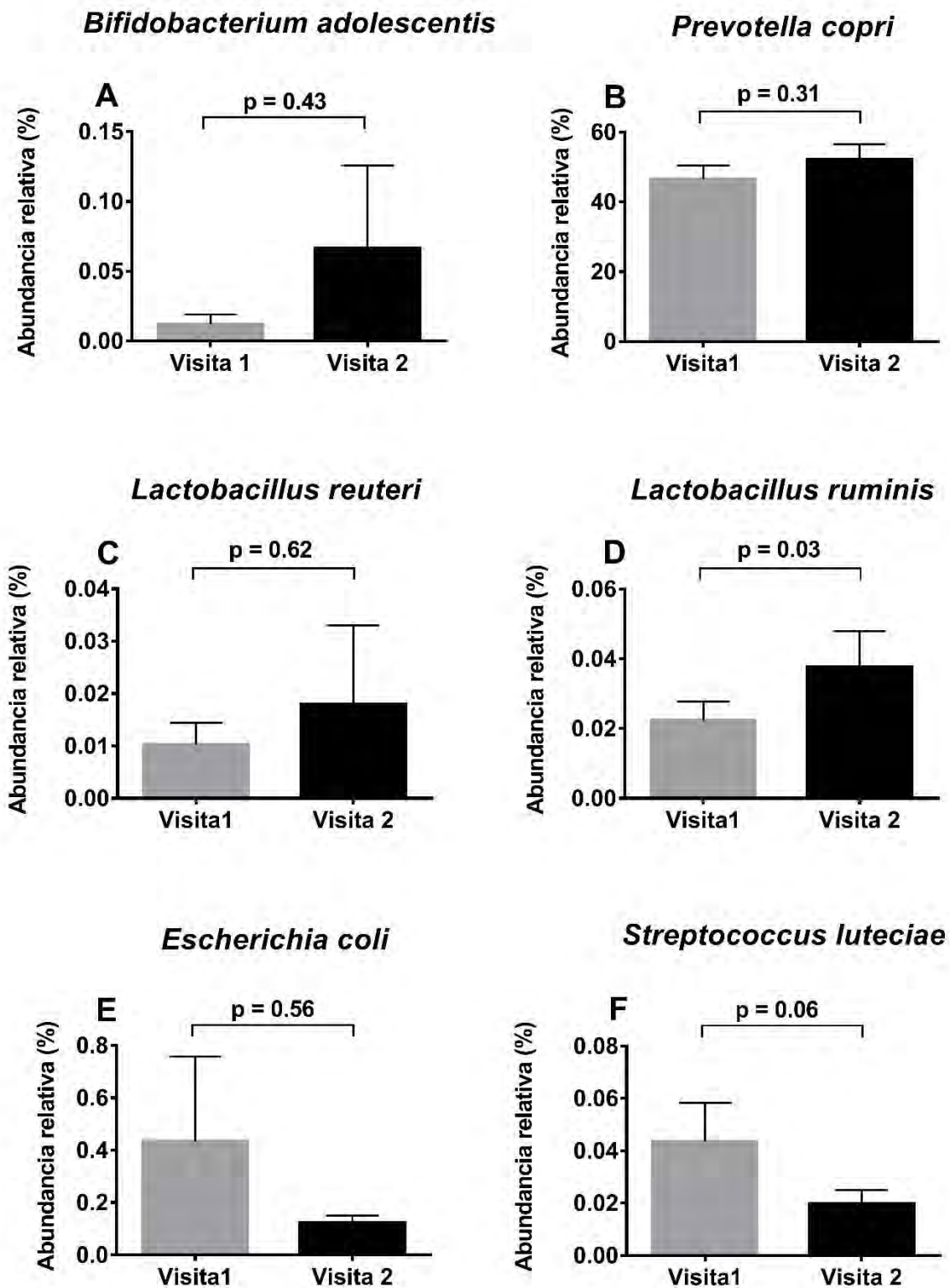


Figura 30. Especies encontradas en la microbiota de pacientes con HTG antes y después del consumo de cápsulas con nopal deshidratado.

10. Discusión

Desde hace varias décadas las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones de la diabetes son las primeras causas por las que fallecen las personas de nuestra sociedad (SINAVE/DGE/SALUD 2015). Las dislipidemias son un componente de las afecciones antes mencionadas, lo que incrementa la morbilidad para la persona y acentúa la carga de enfermedad para el país. A excepción de las dislipidemias con causalidad genética, otras alteraciones de los lípidos sanguíneos pueden ser bien controladas por factores modificables como la alimentación y la práctica de ejercicio físico. Hoy en día hay especial atención en tratamientos de medicina alternativa y complementaria, tales procedimientos han sido ampliamente utilizados en cáncer y diabetes (Oh 2015; Zhong et al. 2016). Las terapias complementarias incluyen la adopción de ciertas estrategias alimentarias cuya base es incluir en la dieta alimentos funcionales que coadyuvan al tratamiento la enfermedad en cuestión. Desde hace tiempo se ha demostrado que tiene efectos sobre la glucosa y por tanto es un alimento consumido por personas con diabetes como parte de su tratamiento (Frati-Munari et al. 1988; Lemley et al. 2015) En estudios previos en el laboratorio se ha demostrado que el nopal tiene un índice glucémico e insulinémico bajo por lo que puede ser recomendado para pacientes con DM2 y se observó que el nopal puede regular las concentraciones de glucosa e insulina a través de la modulación de los niveles del péptido insulínico dependiente de la glucosa, (del inglés; gastric inhibitory polypeptide GIP (López-Romero 2015b). Por tal motivo se sugiere que el nopal tiene un efecto antihiper glucemiante en lugar de hipoglucemiante, ya que no disminuye las concentraciones de glucosa en sangre pero si evita los picos postprandiales lo que es parte de la meta en el tratamiento de personas con diabetes (Lopez-Romero et al. 2014). Por otro parte, existen pocos estudios que documentan el efecto del nopal sobre los lípidos sanguíneos, se sabe que la lipemia postprandial es una respuesta fisiológica que ocurre entre 2 y 12 horas después de consumir un alimento,

durante este proceso hay incremento abrupto de quilomicrones, lipoproteínas VLDL y triglicéridos. A su vez, existe disminución en los niveles de colesterol HDL y ligeros cambios en colesterol LDL (Wojczynski et al. 2011). Por otro lado, algunos autores han informado que la lipemia postprandial y niveles elevados de triglicéridos en ayuno son factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Ooi et al. 2004; Zaman et al. 2012), y aunque los triglicéridos no forman parte de la placa aterogénica como tal, las lipoproteínas ricas en ellos favorecen el depósito de ésteres de colesterol en la pared vascular lo cual resulta tóxico para las células endoteliales (Bae et al. 2001; Funada et al. 2002). La hipertrigliceridemia generalmente se acompaña con la disminución del colesterol HDL, sin embargo, también se ha observado el aumento de las subclases de LDL pequeñas las cuales son más susceptibles a oxidarse (Griffin et al. 1994; Lamarche et al. 1997). Por lo anterior, surgió el interés de estudiar el efecto del nopal sobre las concentraciones de triglicéridos, colesterol total en pacientes con dislipidemia, además de observar las posibles modificaciones en las subclases de lipoproteínas.

Con los resultados de la fase aguda, el hecho de comer 300 g de nopal antes de consumir una bebida alta en grasa tiene un efecto antihiperlipemiente en voluntarios sanos y en pacientes con HTG solo durante las primeras 4 horas de estudio, pero tal efecto no fue significativo. Después de la quinta hora y al final del estudio el efecto antihiperlipemiente se pierde por completo, comportándose de manera muy semejante en ambos grupos de participantes. Por otro lado, cuando se observan los datos de la fase a corto plazo, la disminución de triglicéridos en pacientes con HTG que consumieron cápsulas con nopal deshidratado fue de 31% y en el grupo con placebo fue de 28% ($p < 0.001$). Otros autores han informado una reducción de triglicéridos entre 5 a 12% a partir de 6 semanas a 2 meses de tratamiento con portafolios dietarios que incluyen nopal o que consumen esta verdura tres

veces al día (Guevara-Cruz et al. 2012; Wolfram et al. 2002). En el caso del colesterol total también se observó una disminución del 10% cuando se consume nopal y a pesar de no haber significancia estadística, la tendencia es a disminuir los niveles de colesterol en solo siete días de tratamiento, lo que es clínicamente relevante. Ya que en algunos estudios no se observa cambios en este parámetro o la reducción es menor al 5% en 14 días (Linares et al. 2007) y otros ha observado disminución del 12% en 8 semanas.(Wolfram et al. 2002). Si bien nuestros resultados revelan que de forma aguda el nopal ofrece un efecto ahtiperlipemiente durante 4 horas después de ingerir un alimento alto en grasa, el hecho de consumirlo de manera habitual tendrá un efecto más acentuado para el control de las dislipidemias.

En tanto a las concentraciones de insulina en la fase aguda, el tratamiento con nopal induce una mayor secreción de esta hormona, tanto en voluntarios sanos como con pacientes con HTG, sin embargo el incremento del área bajo la curva es más elevado en personas con HTG. El mecanismo por el cual el nopal incrementa la secreción de insulina no es del todo conocido, sin embargo, se sabe que en personas sanas que consumieron 1000 mg de nopal deshidratado 30 minutos de iniciar una prueba de tolerancia a la glucosa, los resultados revelaron una elevada concentración de insulina (55 $\mu\text{U}/\text{mL}$) a los 30 minutos de haber recibido la carga de glucosa (Van Proeyen *et al.* 2012a). En nuestro estudio el pico máximo de la insulina fue 36 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en voluntarios sanos y de 42 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en pacientes con HTG a los 60 minutos de estudio. El hecho de consumir un alimento alto en grasa va provocar una lenta secreción de insulina en comparación con la ingestión de hidratos de carbono.

Por otra parte, existen estudios que señalan que los niveles elevados de ácidos grasos libres pueden conducir a la generación de ERO y consecuentemente un incremento en el estrés oxidativo. En la ausencia de una respuesta compensatoria adecuada por el sistema antioxidante endógeno, el sistema se afecta, resultando en un desequilibrio redox, lo que

agrava aún más la situación (Evans et al. 2003). Debido a la presencia de polifenoles tales como quercetina, isorhamnetina y kaempferol, vitamina C y β -carotenos en el nopal nosotros estuvimos interesados en medir la actividad antioxidante en plasma de pacientes con HTG y en voluntarios sanos después del consumir nopal, cabe recordar que la BAG+Nopal contiene mayor actividad antioxidante que la BAG (ver Figura 13) lo cual indica mayor presencia de compuestos antioxidantes en el tratamiento con nopal. Los resultados revelaron que el consumo de nopal provee actividad antioxidante en el plasma de voluntarios sanos a lo largo de 8 horas de estudio y en personas con HTG la acción antioxidante se observa de manera modesta a partir de la segunda hora y hasta el final del estudio. Por otro lado, cuando se consume nopal durante una semana la actividad antioxidante se incrementa hasta un 34.7%, lo cual sugiere que este alimento tradicional de la dieta mexicana provee antioxidantes naturales que durante la HTG pudiera reducir estrés oxidante.

Por otro lado, la investigación sobre el tamaño de las lipoproteínas y su relación con ciertas afecciones metabólicas ha sido vasta en los últimos años. Se ha informado que la presencia de VLDL grandes, LDL pequeñas y una concentración elevada del total de las LDL tiene una fuerte relación con resistencia a la insulina y diabetes (Garvey et al. 2003), en otro estudio una elevada concentración de LDL pequeñas, se asoció con síndrome metabólico (Kathiresan et al. 2006). En el caso de las HDL, se ha informado que la presencia elevada de HDL pequeñas fue un predictor de eventos cardiovasculares, así como, a la progresión de la enfermedad coronaria arterial (Otvos et al. 2006).

En nuestro estudio los quilomicrones y las diferentes subclases de VLDL tuvieron la tendencia de disminuir después del tratamiento de nopal, a su vez, la concentración total de LDL disminuyó significativamente, además, las LDL pequeñas también disminuyeron en un 30.8%. De igual manera, la concentración total de HDL y sus diferentes subclases tuvieron

una tendencia a la baja después de que los pacientes consumieron las cápsulas de nopal deshidratado. Estos análisis fueron realizados en solo cinco pacientes con HTG, la mayoría de los resultados no son estadísticamente significativos evidentemente por el tamaño de muestra, sin embargo, la modesta disminución en cada subclase de lipoproteína posiblemente podría aminorar la ocurrencia de los riesgos cardiovasculares y metabólicos antes mencionados.

Con respecto al análisis de la microbiota intestinal en sujetos que consumieron nopal podemos observar que los grupos bacterianos mas abundantes a nivel de phylum son los Firmicutes y Bacteroidetes. Los géneros que mayor representan a los Bacteroidetes son *Bacteroides* y *Prevotella*. Se ha informado que en personas con elevado consumo de proteínas y grasas está asociado a mayor existencia de *Bacteroides*, mientras que una dieta alta en fibra es relacionada a una mayor presencia de *Prevotella* (Ley 2016). Kovatcheva-Datchary et al. (2015), realizaron un estudio con personas sanas que consumieron pan de cebada durante 3 días. Ellos encontraron que en algunos de los sujetos mejoraron su tolerancia a la glucosa, pero no en todos los sujetos se observó tal resultado. Por lo tanto, se conformaron grupos de respondedores y no-respondedores al tratamiento y encontraron un incremento en la abundancia de *Prevotella*, específicamente de la especie *Prevotella copri*. Para comprobar si esta especie bacteriana tenía una asociación con el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa inoculó a ratones, libres de gérmenes, con *P. copri* de las muestras de heces de los participantes del estudio anterior, y se encontró que los animales después de una semana del trasplante fecal presentaba una mejor tolerancia a la glucosa (Kovatcheva-Datchary et al. 2015). A su vez, De Filippis y colaboradores encontraron una asociación positiva de *Prevotella* con la dieta mediterránea, específicamente con un consumo elevado de hidratos de carbono, frutas y verduras (De Filippis et al. 2015). Por otro lado, también

existe la evidencia de que *P. copri* es asociada a procesos inflamatorios en personas con VIH y artritis reumatoides (Lozupone et al. 2014; Maeda et al. 2016), Sin embargo, algunos autores mencionan que la asociación de *P. copri* con alguna afección o algún beneficio para el huésped depende en gran medida del contexto en el que se evalúe esta bacteria, proponen que al ser un microorganismo con elevada variabilidad en su genoma, interacción con otras especies y la ecología de su hábitat, puede condicionar cambios y ser considerado como un bacteria patógena o viceversa como un buen fermentador de fibra en especial de glucanos (Accetto et al. 2015; Ley 2016). En nuestro estudio observamos un incremento de *P. copri* después de una semana de tratamiento con nopal deshidratado (13.7 g/d), el mecanismo por el cual se da este incremento no se ha dilucidado aún. Sin embargo, este estudio exploratorio sugiere el potencial del nopal como un prebiótico que incrementa la abundancia de ciertas comunidades bacterianas fermentadoras de fibra. Estos hallazgos apoyan la importancia de personalizar los tratamientos de las personas e incluir terapias que involucren alimentos funcionales en la dieta para coadyuvar el abordaje de afecciones metabólicas.

Por otra parte, el consumo de nopal tiene influencia en promover el aumento en la abundancia relativa de especies de bacterias como *Bifidobacterium adolescentis*, la cual tiene preferencia por utilizar galactooligosacaridos y fructooligosácaridos y se ha informado que esta bacteria promueve el incremento de lactato y ácidos grasos de cadena corta (Amaretti et al. 2007). *Bifidobacterium adolescentis* incrementó más de 5 veces la abundancia relativa después del consumo de cápsulas de nopal, sin embargo, este aumento no fue significativo ($p=0.43$) debido a la dispersión de los valores. También se observó un incremento no significativo ($p=0.62$) en *Lactobacillus reuteri* la cual se ha relacionado con la disminución de diarreas y cólicos en infantes y últimamente se ha propuesto como coadyuvante en el

tratamiento de infección por *Helicobacter Pylori* (Dore *et al.* 2016; Sung *et al.* 2014; Urbanska *et al.* 2016). Por otra parte, *Lactobacillus ruminis* incrementó significativamente después de consumir cápsulas de nopal durante siete días, este microorganismo utiliza como prebióticos los fructooligosacáridos (O'Donnell *et al.* 2011) y se ha relacionado con la inhibición del crecimiento de patógenos resistentes a antibióticos como *Staphylococcus aureus* (Lee *et al.* 2011). Por otra parte, se observó la disminución de bacterias patógenas como *Escherichia coli* y *Streptococcus luteciae*, conocidas por sus efectos adversos en infecciones y enfermedades inflamatorias gastrointestinales (Jin *et al.* 2013; Tomasello *et al.* 2014). Como se observa en la figura 30 algunos cambios en la abundancia relativa de las distintas especies de bacterias estudiadas no alcanzan significancia estadística, una explicación de ello es que cada sujeto presenta una abundancia de cada especie diferente. Esto se podría resolver en un futuro aumentando el tamaño de muestra debido a la gran diversidad en los humanos. Sin embargo, se puede concluir que consumir nopal diariamente promueve un efecto en el cambio de ciertas bacterias con efectos benéficos en el intestino y coadyuva a la disminución de especies patógenas.

11. Conclusiones

Nuestros resultados indican que el consumo de nopal (300 g) en una fase aguda no tiene un efecto significativo en la concentración sérica de triglicéridos, sólo se observó un incremento en la actividad antioxidante en los sujetos sanos y no hay un efecto significativo en personas con hipertrigliceridemia. Por otro lado, el consumo diario de 13.7 g de nopal deshidratado y una dieta baja en grasa saturada disminuye 31% las concentraciones de triglicéridos muy similar al placebo (28%), además, reduce aproximadamente 10% las concentraciones de colesterol total. A su vez, el consumo de nopal por una semana aumentó significativamente la actividad antioxidante (9%) en el plasma y disminuyó significativamente la concentración

de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por último, este trabajo informa de un hallazgo novedoso ya que el consumir nopal por siete días aumenta la abundancia de *Bifidobacterium adolescentes*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus ruminis* y *Prevotella copri* que están relacionadas con el consumo de fibra. Además de la disminución de especies patógenas como *Escherichia coli* y *Streptococcus luteciae*. Es importante incluir este alimento funcional para coadyuvar en el tratamiento de las dislipidemias y favorecer la diversidad de especies benéficas en la microbiota intestinal.

12. Referencias

Accetto T, Avgustin G. Polysaccharide utilization locus and CAZYme genome repertoires reveal diverse ecological adaptation of *Prevotella* species. *Systematic and applied microbiology*. 2015;38(7):453-461.

Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz R, Gómez-Pérez FJ. Definición de una dislipidemia. *Dislipidemias De lo clínico a lo molecular*. Intersistemas; 2008:1-6.

Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Lerman GI, Vásquez CC, Pérez MO, R.C. P. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr*. 2004;12(1):7-41.

Amaretti A, Bernardi T, Tamburini E, Zanoni S, Lomma M, Matteuzzi D, Rossi M. Kinetics and metabolism of *Bifidobacterium adolescentis* MB 239 growing on glucose, galactose, lactose, and galactooligosaccharides. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(11):3637-3644.

Arakaki M, Christin PA, Nyffeler R, Lendel A, Eggli U, Ogburn RM, Spriggs E, Moore MJ, Edwards EJ. Contemporaneous and recent radiations of the world's major succulent plant lineages. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(20):8379-8384.

Arroyo P, Loría A, Fernández V, Flegel K, Kuri-Morales P, Olaiz G. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000;8:179-185.

Avila-Nava A, Calderón-Oliver M, Medina-Campos ON, Zou T, Gu L, Torres N, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J. Extract of cactus (*Opuntia ficus indica*) cladodes scavenges reactive oxygen species in vitro and enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Funct Foods*. 2014;10:13-24.

Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schwemmer M. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):517-523.

Barczynska R, Bandurska K, Slizewska K, Litwin M, Szalecki M, Libudzisz Z, Kapusniak J. Intestinal Microbiota, Obesity and Prebiotics. *Polish journal of microbiology / Polskie Towarzystwo Mikrobiologow = The Polish Society of Microbiologists*. 2015;64(2):93-100.

Bensadon S, Hervert-Hernandez D, Sayago-Ayerdi SG, Goni I. By-products of *Opuntia ficus-indica* as a source of antioxidant dietary fiber. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*. 2010;65(3):210-216.

Bravo-Hollis H. Las cactáceas de México. Vol 1. 2ª ed. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 1978.

Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Jr., Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13659.

Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Pena AG, Goodrich JK, Gordon JI, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WA, Widmann J, Yatsunencko T, Zaneveld J, Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature methods*. 2010;7(5):335-336.

Cardona F, José Tinahones F. El eslabón perdido del síndrome metabólico: hiperlipemia posprandial y estrés oxidativo. *Endocrinología y Nutrición*. 2006;52(05):345-352.

Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, Esposito K, Giugliano D. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;111(19):2518-2524.

De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, Serrazanetti DI, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, Turroni S, Cocolin L, Brigidi P, Neviani E, Gobbetti M, O'Toole PW, Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2015.

Dominiczak MH. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. *Handbook of lipoprotein testing*. 2 ed. Washington, DC.: AACC Press; 2000:1-30.

Dore MP, Soro S, Rocchi C, Loria MF, Bibbo S, Pes GM. Inclusion of *Lactobacillus Reuteri* in the Treatment of *Helicobacter pylori* in Sardinian Patients: A Case Report Series. *Medicine*. 2016;95(15):e3411.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52(1):1-8.

FAO. *Report on Functional Foods. Food Quality and Standards Service (AGNS). Food and Agriculture Organization of the United Nations, November*

2007.

Fрати-Munari AC, de Leon C, Ariza-Andraca R, Banales-Ham MB, Lopez-Ledesma R, Lozoya X. [Effect of a dehydrated extract of nopal (*Opuntia ficus indica* Mill.) on blood glucose]. *Archivos de investigacion medica*. 1989;20(3):211-216.

- Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, de la Riva H, Ariza-Andraca R, del Carmen Torres M. Effects of nopal (*Opuntia* sp.) on serum lipids, glycemia and body weight. *Archivos de investigacion medica*. 1983;14(2):117-125.
- Frati-Munari AC, Gordillo BE, Altamirano P, Ariza CR. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lemaire in NIDDM. *Diabetes care*. 1988;11(1):63-66.
- Frati-Munari AC, Yever-Garces A, Islas-Andrade S, Ariza-Andraca CR, Chavez-Negrete A. Studies on the mechanism of "hypoglycemic" effect of nopal (*Opuntia* sp.). *Archivos de investigacion medica*. 1987;18(1):7-12.
- Frati Munari AC, Vera Lastra O, Ariza Andraca CR. Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus. *Gaceta medica de Mexico*. 1992;128(4):431-436.
- Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*. 2016;71(1):1-12.
- Funada J, Sekiya M, Hamada M, Hiwada K. Postprandial elevation of remnant lipoprotein leads to endothelial dysfunction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002;66(2):127-132.
- Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*. 2003;52(2):453-462.
- Gevers D, Pop M, Schloss PD, Huttenhower C. Bioinformatics for the Human Microbiome Project. *PLoS computational biology*. 2012;8(11):e1002779.
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*. 2004;17(2):259-275.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*. 1995;125(6):1401-1412.
- Gong J, Yang C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. *Food Research International*. 2012;48(2):916-929.
- González-Quintero L. Las cactáceas subfósiles de Tehuacán. Vol 1: Cactáceas y Suculentas Mexicanas; 1972:3-15.
- Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 1994;106(2):241-253.
- Griffith MP. The origins of an important cactus crop, *Opuntia ficus-indica* (Cactaceae): new molecular evidence. *American journal of botany*. 2004;91(11):1915-1921.
- Guevara-Arauz JC, Barcenas DG, Ortega-Rivas E, Martinez JD, Hernandez JR, de Jesus Ornelas-Paz J. Effect of fiber fractions of prickly pear cactus (nopal) on quality and sensory properties of wheat bread rolls. *Journal of food science and technology*. 2015;52(5):2990-2997.
- Guevara-Arauz JC, Ornelas Paz Jde J, Mendoza SR, Guerra RE, Paz Maldonado LM, Gonzalez DJ. Biofunctional activity of tortillas and bars enhanced with nopal. Preliminary assessment of functional

effect after intake on the oxidative status in healthy volunteers. *Chemistry Central journal*. 2011;5(1):10.

Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, Medina-Vera I, Gil-Zenteno L, Hernandez-Viveros I, Lopez-Romero P, Ordaz-Nava G, Canizales-Quinteros S, Guillen Pineda LE, Torres N. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*. 2012;142(1):64-69.

Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *Jama*. 2002;288(22):2880-2883.

Herrera GEJ, Hernández RI, A.L.A T, Torres TME, Becerra RJJ, Pastor LFJ, Martínez CO, Valverde CA, García RJP, Espinoza RA, Cedillo MI, Talavera MD, Quero CRA, Amante OA, Rössel KD, Ortiz LH, Tiscareño RAB. Caracterización de la cadena agroalimentaria del nopal tunero e identificación de sus demandas tecnológicas 2003, Salinas de Hgo., S.L.P. México.

Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *The new microbiologica*. 2016;39(1):1-12.

ILSI. International Life Sciences Institute. Scientific concepts of functional foods in Europe: Consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81(Supl. 1):S1-S27.

ILSI. Fibra Dietética. *ILSI Europe Concise Monograph Series*. 2006:5-8.

Jin D, Chen C, Li L, Lu S, Li Z, Zhou Z, Jing H, Xu Y, Du P, Wang H, Xiong Y, Zheng H, Bai X, Sun H, Wang L, Ye C, Gottschalk M, Xu J. Dynamics of fecal microbial communities in children with diarrhea of unknown etiology and genomic analysis of associated *Streptococcus lutetiensis*. *BMC microbiology*. 2013;13:141.

Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(1):20-29.

Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, Hallen A, Martens E, Bjorck I, Backhed F. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell metabolism*. 2015;22(6):971-982.

Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, Marz W, Scharnagl H, Oldenburg A, Angermuller S, Fleming I, Usadel KH, Busse R. Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endothelium-dependent vasodilatation in rats. *Cardiovascular research*. 1999;42(3):783-793.

Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997;95(1):69-75.

Lee S, Cho YJ, Lee AH, Chun J, Ha NJ, Ko G. Genome sequence of *Lactobacillus ruminis* SPM0211, isolated from a fecal sample from a healthy Korean. *Journal of bacteriology*. 2011;193(18):5034.

Lemley M, Spies LA. Traditional beliefs and practices among Mexican American immigrants with type II diabetes: A case study. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2015;27(4):185-189.

- Ley R. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(2):69-70.
- Linares E, Thimonier C, Degre M. The effect of NeOpuntia on blood lipid parameters--risk factors for the metabolic syndrome (syndrome X). *Advances in therapy*. 2007;24(5):1115-1125.
- López-Romero P. *Evaluación del efecto antihiperlipémico y actividad antioxidante del nopal en pacientes con diabetes tipo 2*, Universidad Nacional Autónoma de México; 2015a.
- López-Romero P. *Evaluación del efecto antihiperlipémico y actividad antioxidante del nopal en pacientes con diabetes tipo 2*. MÉXICO, Universidad Nacional Autónoma de México; 2015b.
- Lopez-Romero P, Pichardo-Ontiveros E, Avila-Nava A, Vazquez-Manjarrez N, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, Torres N. The effect of nopal (*Opuntia ficus indica*) on postprandial blood glucose, incretins, and antioxidant activity in Mexican patients with type 2 diabetes after consumption of two different composition breakfasts. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014;114(11):1811-1818.
- Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut microbes*. 2014;5(4):562-570.
- Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016.
- Majure LC, Puente R, Griffith MP, Judd WS, Soltis PS, Soltis DE. Phylogeny of *Opuntia* s.s. (Cactaceae): clade delineation, geographic origins, and reticulate evolution. *Am J Bot*. 2012;99(5):847-864.
- McConn MM, Nakata PA. Oxalate reduces calcium availability in the pads of the prickly pear cactus through formation of calcium oxalate crystals. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004;52(5):1371-1374.
- Méndez-Gallegos S, Rössel D, Amante-Orozco A, Gómez-González A, García-Herrera J. El nopal en la producción de biocombustibles. *RESPYN*. Vol 5. Monterrey, N.L. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2010.
- Morales P, Brignardello J, Gotteland M. [The association of intestinal microbiota with obesity]. *Revista medica de Chile*. 2010;138(8):1020-1027.
- Moran-Ramos S, Avila-Nava A, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, Lopez-Romero P, Torres N. *Opuntia ficus indica* (nopal) attenuates hepatic steatosis and oxidative stress in obese Zucker (fa/fa) rats. *The Journal of nutrition*. 2012;142(11):1956-1963.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*. 1987;317(17):1098.
- NIH. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health 2002.

O'Donnell MM, Forde BM, Neville B, Ross PR, O'Toole PW. Carbohydrate catabolic flexibility in the mammalian intestinal commensal *Lactobacillus ruminis* revealed by fermentation studies aligned to genome annotations. *Microbial cell factories*. 2011;10 Suppl 1:S12.

Oh YS. Plant-Derived Compounds Targeting Pancreatic Beta Cells for the Treatment of Diabetes. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2015;2015:629863.

Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda J. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.

Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. *Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos*. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.

OMS, OPS. *Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción*. Washington, D.C.: Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud; 2004.

Ooi TC, Cousins M, Ooi DS, Nakajima K, Edwards AL. Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):375-382.

Ortiz SGR, Hernández HH. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias y guía de tratamiento farmacológico de las dislipidemias para el primer nivel de atención. Resumen Integrado. *Rev Mex Cardiol* 2013;24(supl 1):3-22.

Osuna-Martínez U, Reyes-Esparza J, Rodríguez-Fragoso L. Cactus (*Opuntia ficus-indica*): A Review on its Antioxidants Properties and Potential Pharmacological Use in Chronic Diseases. *Nat Prod Chem Res*. 2014;2(153):1-8.

Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, Bloomfield HE, Robins SJ. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation*. 2006;113(12):1556-1563.

Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, Krauss RM. Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement. *Clinical chemistry*. 1992;38(9):1632-1638.

Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM, Jr. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(5):1449-1453.

Ramírez Reyes JL, Mancera GG, Gómez FJR, Gallardo Castán E, Rendón RC. Electrochemical Evaluation of *Opuntia Ficus* and Tobacco Waste Extracts as Corrosion Inhibitors on Mild Steel in NaCl and HCl Solutions. *ECS Transactions*. 2011;36(1):141-150.

Retamal N, Duran JM, Fernández J. Ethanol production by fermentation of fruits and cladodes of prickly pear cactus [*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller]. *J Sci Food Agric* 1987;40(3):213-218.

Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Leotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl 2:S1-63.

- Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences*. 2009;84(21-22):705-712.
- Sáenz C. Utilización agroindustrial del nopal. Roma: Boletín de servicios agrícolas de la FAO; 2006.
- SAGARPA. Cierre de la producción agrícola por cultivo. 2014; <http://www.siap.gob.mx/cierre-de-la-produccion-agricola-por-cultivo/>. Accessed 15 Mayo, 2015.
- Sánchez-Tapia MTC. *Efecto del nopal en un modelo animal de obesidad inducido por dieta y el impacto en la composición de la microbiota.*, Universidad Nacional Autónoma de México 2016.
- Secretaria de Salud. *NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.*: Secretaria de Salud; 2002.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(3):859-904.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular aspects of medicine*. 2013;34(1):39-58.
- SINAVE/DGE/SALUD. *Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011*. México,D.F.: Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología; 2015.
- Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-1435.
- Stintzing FC, Carle R. Cactus stems (*Opuntia* spp.): a review on their chemistry, technology, and uses. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(2):175-194.
- Sung V, Cabana MD, D'Amico F, Deshpande G, Dupont C, Indrio F, Mentula S, Partty A, Savino F, Szajewska H, Tancredi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for managing infant colic: protocol for an individual participant data meta-analysis. *BMJ open*. 2014;4(12):e006475.
- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2015;6(3):456-480.
- Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(48):18121-18130.
- Torres y Torres N, Palacios-González B, Noriega-López L, Tovar-Palacio AR. Índice glicémico, índice insulínico y carga glicémica de bebidas de soya con un contenido bajo y alto en hidratos de carbono. *Revista de investigación clínica*. 2006;58:487-497.
- Urbanska M, Gieruszczak-Bialek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(10):1025-1034.
- Van Proeyen K, Ramaekers M, Pischel I, Hespel P. *Opuntia ficus-indica* ingestion stimulates peripheral disposal of oral glucose before and after exercise in healthy men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2012a;22(4):284-291.

Van Proeyen K, Ramaekers M, Pischel I, Hespel P. Opuntia ficus-indica ingestion stimulates peripheral disposal of oral glucose before and after exercise in healthy men. *IJSNEM*. 2012b;22(4):284-291.

Verschuren PM. Functional Foods: Scientific and Global Perspectives. *Br J Nutr*. 2002;88(Supl 2):S125-S130.

Villalpando S, Shama T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Publica Mex*. 2010;52(suppl 1):S72-S79.

Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):250-256.

Wojczynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK. High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN): an interventional study. *Lipids in health and disease*. 2011;10:181.

Wolfram RM, Kritz H, Efthimiou Y, Stomatopoulos J, Sinzinger H. Effect of prickly pear (*Opuntia robusta*) on glucose- and lipid-metabolism in non-diabetics with hyperlipidemia--a pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2002;114(19-20):840-846.

Yao P, Nussler A, Liu L, Hao L, Song F, Schirmeier A, Nussler N. Quercetin protects human hepatocytes from ethanol-derived oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 via the MAPK/Nrf2 pathways. *Journal of hepatology*. 2007;47(2):253-261.

Zaman GS, Rahman S, Rahman J. Postprandial lipemia in pre- and postmenopausal women. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2012;3(1):65-70.

Zhong Z, Qiang WW, Tan W, Zhang H, Wang S, Wang C, Qiang W, Wang Y. Chinese Herbs Interfering with Cancer Reprogramming Metabolism. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2016;2016:9282813.

13. ANEXOS

Anexo 1 Historia Clínica

HISTORIA CLÍNICA

Día	Mes	Año	Número del participante	Expediente	<input type="checkbox"/> Sin registro

Nombre _____

Datos demográficos del participante

1. Fecha de nacimiento			2. Genero		3. Observaciones
Día	Mes	Año	Hombre	Mujer	
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Edad _____ años			6. Teléfono del participante		7. Teléfono de algún familiar
8. Teléfono celular _____			Otro _____		
9. Dirección Calle _____ No. _____ (Int/Ext) Colonia _____					
Delegación o Municipio _____ Lote _____ Manzana _____ CP _____					

Signos vitales, antropometría y composición corporal

Tensión arterial

1ª medición		2ª medición		Promedio	
sistólica		diastólica		sistólica	
/		/		/	
diastólica		diastólica		diastólica	

Talla

1ª Medición		2ª Medición		Promedio	
cm		cm		cm	

Peso corporal

1ª Medición		2ª Medición		Promedio	
Kg		Kg		Kg	

Circunferencia de cintura

1ª Medición		2ª Medición		Promedio	
cm		cm		cm	

IMC

Promedio Peso y Talla		
.		

Superficie corporal

m ²	

Anexo 1 Historia Clínica (continuación)

Antecedentes heredofamiliares								
	Vivo	Edad	DM2	Cardiopatía isquémica	Dislipidemia	Obesidad	HTA	Otra patología
Padre								
Madre								
Abuelo paterno								
Abuela paterna								
Abuelo materno								
Abuela materna								
Hermanos								

Antecedentes personales patológicos						
	NO	Si	Fecha de diagnóstico	Tratamiento farmacológico	Dosis diaria	
DM2						
Cardiopatía isquémica						
Dislipidemia						
Obesidad						
HTA						
Otra patología						

Consumo de tabaco	Consumo de alcohol
En la actualidad: ¿Fuma tabaco diariamente, algunos días, o no fuma en absoluto? Diariamente <input type="radio"/> Algunos días <input type="radio"/> No fuma <input type="radio"/>	En la actualidad: ¿Ingiera bebidas alcohólicas diariamente, algunos días, o no bebe en absoluto? Diariamente <input type="radio"/> Algunos días <input type="radio"/> No toma <input type="radio"/>
En el pasado: ¿Fuma tabaco diariamente, algunos días, o no fuma en absoluto? Diariamente <input type="radio"/> Algunos días <input type="radio"/> No fuma <input type="radio"/> Observaciones _____ _____	En el pasado: ¿Ingiera bebidas alcohólicas diariamente, algunos días, o no bebe en absoluto? Diariamente <input type="radio"/> Algunos días <input type="radio"/> No toma <input type="radio"/> Observaciones _____ _____

Anexo 2 Carta de aprobación del Comité de Ética en humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F., A 21 DE JULIO DE 2015.

DRA. NIMBE TORRES Y TORRES
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE FISIOLÓGIA DE LA NUTRICIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
DEL TLALPAN, C.P. 14080, MÉXICO, D.F.
PRESENTE

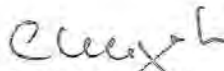
Le informamos que con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:


"Efecto del consumo del nopal en una fase aguda y a corto plazo sobre la concentración sérica de triglicéridos en pacientes con dislipidemia"
Ref. 1183

Estos Comités toman conocimiento de su reporte anual con fecha 17 de julio de 2015, así mismo se autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 21 de julio de 2016.

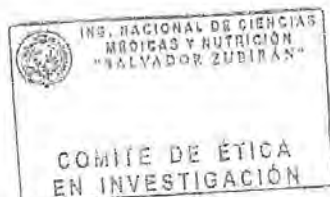
Sin otro particular, reciba un cordial saludo,

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CAAS/AGF/abc



Venencia Zamora de la
Colombia Secretaría de
Hermanos, Calle de
Mascara, D.F. 14080
Tel.: 5252 1111 ext. 1111
www.incmn.com

Anexo 3 Carta de consentimiento informado



ID: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL SUBESTUDIO A CORTO PLAZO:
Efecto del consumo del nopal en una fase aguda y a corto plazo sobre la concentración sérica de triglicéridos en pacientes con dislipidemia.
Investigador principal: Dra. Nimbe Torres y Torres
Dirección del investigador: Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Teléfono de contacto del investigador: 54870900 extensión 2801 y 2802
Investigadores participantes: Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros, Lic. Nut. Patricia López Romero
Nombre del patrocinador del estudio: No existe patrocinador en este subestudio
Dirección del patrocinador: No existe patrocinador en este subestudio
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 14 de Julio de 2014, Versión 2

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.
Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.
Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formulario de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto en el caso de que sea paciente del mismo. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los sujetos se crea que continúan con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la



regrese otro día por la mañana y realizar la toma de muestra de sangre. En el caso de ser participante femenino, cualquier toma de sangre en este subestudio deberá ser cuando no esté en su periodo menstrual. La visita de selección tiene una duración de 1 hora aproximadamente.

La información generada en la visita de selección determinará si usted puede continuar o no en el estudio, por vía telefónica se le informará sobre sus resultados clínicos. Si acepta continuar participando se programará una cita para realizar el Día 1 de estudio, previo a este día usted seguirá las indicaciones que le mencione el investigador las cuales incluyen: seguir las sugerencias alimentarias, de actividad física y llegar con un ayuno de 12 horas en el horario acordado.

Toda persona que participe en este subestudio recibirá un plan de alimentación que incluye menús con los alimentos y bebidas a consumir durante un periodo de siete días, también se le explicará rutinas de actividad física a realizar durante el mismo periodo. Además a cada participante se le entregará al azar un frasco con cápsulas de nopal deshidratado o de cápsulas con placebo, estas últimas no van a contener nopal sino un polvo idéntico en color y textura pero sin presentar las propiedades del nopal deshidratado. Usted debe saber que 15 minutos antes de cada comida fuerte (desayuno, comida y cena) consumirá NUEVE cápsulas de nopal deshidratado o de placebo durante los 7 días de tratamiento.

Es de gran importancia apearse a las indicaciones que se le brindan ya que esto asegura mayor confiabilidad en los resultados del estudio de investigación. Durante la semana de tratamiento se le hablará por teléfono para dar seguimiento al apego al plan de alimentación, consumo de cápsulas y aclarar cualquier duda.

Procedimientos del Día 1 de estudio

La duración de esta visita será de 1 hora iniciando entre las 7:30 y 8:30 am. Al momento de su llegada se le realizarán algunas preguntas para conocer el tiempo de ayuno transcurrido. Usted llegará con ayuno de 12 horas, se le tomará una muestra de sangre (10 ml), se le explicará un plan de alimentación el cual llevará durante 7 días y se platicará sobre sugerencias de como incrementar su actividad física durante el mismo periodo de 7 días. Por último se le entregará un frasco con las cápsulas de nopal deshidratado o con placebo, usted debe ingerir nueve cápsulas 15 minutos antes del desayuno, comida y cena. Después de resolver cualquier duda o comentario se programará su próxima visita, en la cual deberá de traer consigo el frasco que se le ha entregado.

Procedimientos del Día 2 de estudio

La duración de esta visita será de 1 hora iniciando entre las 7:30 y 8:30 am. Al momento de su llegada se le realizarán algunas preguntas para conocer el tiempo de ayuno transcurrido. Usted llegará con ayuno de 12 horas, se le tomará una muestra de sangre (10 ml), se le realizarán preguntas acerca de su estado general de salud de los últimos siete días transcurridos, se le pedirá el frasco de las cápsulas, se medirá su peso corporal, circunferencia de cintura y presión arterial. Se le entregará un cuestionario para detectar los posibles efectos adversos que pudieron ocurrir en el periodo de tratamiento. Por último se aclararán dudas y comentarios para dar por terminada su participación en este subestudio.



- información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
 - X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACIÓN A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a),

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán lo invita a participar en este subestudio de investigación que tiene como objetivo: Investigar el efecto del consumo de cápsulas de nopal deshidratado sobre las concentraciones en sangre de triglicéridos, colesterol total, glucosa, insulina, actividad antilipolítica y tamaño de lipoproteínas en pacientes con hipertiglicidemia y en participantes sanos. La hipertiglicidemia es la elevación de triglicéridos en la sangre, si valor normal es menor a 150 mg/dl. Este subestudio forma parte del protocolo de investigación titulado: Efecto del consumo del nopal en una fase aguda y a corto plazo sobre la concentración sérica de triglicéridos en pacientes con dislipidemia. Las dislipidemias son alteraciones en la concentración normal de los lípidos sanguíneos, como son los triglicéridos, el colesterol total, colesterol HDL y el colesterol LDL.

La duración de este subestudio es de 7 días, consta de 2 visitas con duración de 1 hora cada una.

El número aproximado de participantes a reunir en el subestudio será de 28 participantes con triglicéridos elevados o la combinación de presentar colesterol y triglicéridos elevados.

Usted fue invitado a participar a este subestudio debido a que tiene las siguientes características: Es hombre o mujer de nacionalidad mexicana entre 20 y 60 años de edad, tiene peso saludable o cierto grado de sobrepeso y sus niveles de colesterol y triglicéridos son elevados. Además de lo anterior usted no padece diabetes, hipertensión o cualquier otra enfermedad crónica, no fuma, ni toma medicamentos para disminuir el colesterol y triglicéridos en sangre.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Al contactarlo por primera vez se le dará información sobre esta subestudio de investigación, si está interesado en participar se le pedirá que asista a una visita de selección en el Departamento de Fisiología de la Nutrición planta baja, en donde un investigador le entregará esta carta de consentimiento informado para que usted este enterado por escrito de los procedimientos, beneficios y riesgos que conlleva ser participante de este subestudio de investigación. Una vez aclaradas las preguntas o dudas que pudieran surgir y si usted acepta voluntariamente participar en este subestudio de investigación, se le pedirá que firme esta carta de consentimiento y se le entregará una copia de la misma. Después se realizará una historia médica la cual recabará información acerca de sus antecedentes patológicos familiares y personales, se medirá su estatura, peso corporal, circunferencia de cintura y presión arterial. Si usted aceptó venir a esta visita en ayuno de 12 horas se procederá a tomar una muestra de sangre (3 ml) para determinar los niveles actuales de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y glucosa; si no tiene el ayuno de 12 horas se le dará una cita para que



Usted debe saber que algunos resultados tardan más tiempo y es debido al procesamiento de los mismos, las concentraciones de triglicéridos, colesterol, glucosa y actividad antioxidante pueden concenser en un tiempo corto, pero las concentraciones de insulina y tamaño de lipoproteínas tardan más tiempo en ser determinadas. Sin embargo, ha usted se le informará de todos los resultados que se generaron a partir de sus muestras de sangre.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra de sangre está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de algún tipo de complicación.

Las cápsulas de nopal deshidratado pudieran causar estreñimiento, flatulencia o distensión abdominal, estos síntomas desaparecen con el paso del tiempo. Sin embargo, si la molestia es muy incómoda suspenda la toma de cápsulas y favor de comunicarse con el Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros al teléfono 54870900 extensión 2802 o al 5533591294, para informarle sobre las molestias ocasionadas por la toma de las cápsulas y poder darle la solución más conveniente.

BENEFICIOS POTENCIALES

Al participar en este estudio usted puede beneficiarse al disminuir la concentración de triglicéridos si es que los tiene elevados, sin embargo, es posible que no reciba ningún beneficio clínico de este estudio. La información obtenida puede beneficiar a otras personas al proporcionar un mejor entendimiento del efecto que pueda tener el nopal en pacientes con triglicéridos elevados y con ello desarrollar estrategias nutricionales que refuercen el tratamiento tradicional en personas con esta enfermedad.

CONSIDERACIONES ECONOMICAS

Para todos los participantes de este subestudio de investigación, los procedimientos descritos en él, así como, las pruebas de laboratorio y las cápsulas de nopal deshidratado o placebo serán proporcionados sin algún costo para usted.

COMPENSACIÓN

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no brinda ningún tipo de compensación adicional para cubrir daños. Por otro lado, si usted no es paciente de este instituto, el hecho de participar en este protocolo de investigación no lo acredita como paciente ya que **NO HAY APERTURA DE EXPEDIENTE CLÍNICO**.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Si usted es asignado en el grupo control o de participantes sanos, no requiere estudios o acciones terapéuticas

Anexo 3 Carta de consentimiento informado (continuación)



adicionales. Por otro lado si usted tiene triglicéridos elevados requiere de tratamiento el cual puede recibirlo en cualquier otra institución médica tanto gubernamental como privada.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO

Los materiales serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal producto será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá algún beneficio financiero.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Nimbe Torres y Torres o al Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con teléfono 54870900 extensiones 2801 y 2802. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted es paciente del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y decide no participar, tal decisión no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se le informará a tiempo de nueva información obtenida la cual pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El procedimiento a realizar y que es necesario si usted decide retirar su consentimiento de participación antes del término del estudio es dar aviso al Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros al teléfono 54870900 extensión 2802 para que se le realicen preguntas acerca del retiro del subestudio y datos generales de su estado de salud. Los datos obtenidos antes de que usted se retire se pueden seguir usando en la medida de lo permita la ley.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado como identificación en este subestudio. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá ser devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por año.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que



no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia), o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de este subestudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este subestudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactado, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este subestudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

En este protocolo clínico no se realizarán estudios genéticos o evaluación de algún medicamento, las capsulas contienen nopal deshidratado o placebo

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En caso de que usted sufra un daño relacionado al subestudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Nimbe Torres y Torres o al Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con teléfono 54870900 extensiones 2801 y 2802.

Si usted tiene preguntas sobre el subestudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Nimbe Torres y Torres o al Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán con teléfono 54870900 extensiones 2801 y 2802.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (Dr. Carlos A. Aguilar Salinas. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo



	SI (marque por favor)	NO (marque por favor)
¿El tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que medicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Si aplica, ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo _____ declaro que es mi decisión participar en el subestudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del subestudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si soy paciente del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y no sufrirá perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Si no soy paciente del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán mi participación en este subestudio no me acredita como paciente ya que no hay apertura de expediente clínico por parte de la institución. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto el Lic. Nut. Edgar Pichardo Ontiveros del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con teléfono 54870900, extensión 2802. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el coordinador del Comité de Ética de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Dr. Arturo Galdino Priaga Tel. 54870900, extensión 6101. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el subestudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.



Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha
Coloque su huella digital si no sabe escribir		
Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal	Fecha
Nombre del Investigador quien explicó el documento	Firma del Investigador	Fecha
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo 1	Fecha
Relación con el participante:		
Dirección:		
Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo 2	Fecha
Relación con el participante:		
Dirección:		

(El presente documento es original y consta de 9 páginas)