



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Nutrición Humana

**Papel del Aporte de Antioxidantes en Cáncer y su Relación con la
Quimioterapia**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestro en Nutrición Humana

Presenta:

MARIA BEGOÑA SARABIA CADENA

Dirigido por:

DRA. TERESA GARCIA GASCA

SINODALES

DRA. MARGARITA TERESA DE JESÚS GARCÍA GASCA

Presidente

DRA. DIANA BEATRIZ RANGEL PENICHE

Secretario

DRA. OLGA PATRICIA GARCIA OBREGON

Sinodal

DR. CARLOS FRANCISCO SOSA FERREIRA

Sinodal

M. en C. ROBERTO AUGUSTO FERRIZ MARTÍNEZ

Sinodal

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Directora de la Facultad de Ciencias Naturales

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Inneo Torres Pacheco
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Enero, 2014
México

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. El papel de los antioxidantes en el proceso cancerígeno es controversial ya que, por un lado, juegan un papel importante en la prevención del cáncer pero también pueden proteger a las células cancerígenas al momento de recibir el tratamiento quimioterapéutico. No existen suficientes estudios que evalúen el efecto de antioxidantes exógenos sobre el estado oxidativo y la tolerancia a la quimioterapia. El objetivo del presente trabajo fue elaborar una revisión bibliográfica y publicar un artículo de divulgación científica así como diseñar un protocolo de trabajo para abordar el estudio de la relación de antioxidantes dietarios o en suplementos y la quimioterapia en pacientes de reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se presenta un diseño experimental para determinar el estado oxidativo y el estado nutricional al momento del diagnóstico y al alcanzar la remisión. Se propone medir los niveles en sangre de marcadores específicos de productos de oxidación, de antioxidantes y enzimas de defensa antioxidante. De igual forma estimar la cantidad de antioxidantes aportados por la dieta a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos con énfasis en antioxidantes y recordatorios de 24 horas. A pesar de que el protocolo se elaboró en base a niños con leucemia linfoblástica aguda puede ser ajustado a pacientes de cualquier edad, tipo de cáncer y esquema de tratamiento.

Palabras clave: Antioxidantes, cáncer, estado nutricional, estado oxidativo, quimioterapia.

SUMMARY

Cancer is a leading cause of death worldwide. The role of antioxidants in the carcinogenic process is controversial since, on the one hand, they play an important role in the prevention of cancer but they can also protect cancer cells upon receiving chemotherapeutic treatments. There are not enough studies evaluating the effect of exogenous antioxidants on oxidative status and tolerance to chemotherapy. The aim of this study was to develop a literature review and publish a scientific article and to design a working protocol for the study of the relationship of dietary antioxidants or supplements and chemotherapy in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. An experimental design is presented to determine the oxidative status and nutritional status at diagnosis and to achieve remission. Purports to measure blood levels of specific markers of oxidation products of antioxidants and antioxidant defense enzymes. Similarly estimate the amount of antioxidants provided by the diet through a food frequency questionnaire with an emphasis on antioxidants and 24-hour recalls. Although the protocol was developed based on children with acute lymphoblastic leukemia, it can be adjusted to patients of any age, type of cancer and treatment schedule.

Key words: Antioxidants, cancer, chemotherapy, nutrition status, oxidative status.

A Guillermo.

A Guiller, a Bego y a Cris.

**Porque han sido un ejemplo para mi,
Y siempre han sido parte de mis logros.**

AGRADECIMIENTOS

Tuve la oportunidad de conocer a muchas personas desde el inicio y durante todo el tiempo de la maestría. En especial al personal académico y profesores que me orientaron durante mi formación. A todos mis compañeros y al personal administrativo de la Facultad de Ciencias Naturales de la UAQ.

A todos ellos muchas gracias.

En particular, agradezco a mi directora de tesis, por la confianza que depositó en mí, su alto grado de paciencia, su tenacidad y su apoyo en la elaboración de este trabajo, el cuál estoy segura continuará por su inagotable capacidad de investigación.

Gracias Tere también por contar con tu amistad.

Agradezco a mi familia que siempre estuvo al pendiente de mí, me apoyó y me acompañó dondequiera que estuvieran.

Por su cariño y comprensión muchas gracias.

Y a Dios que siempre me cuidó durante mis viajes semanales, que fueron muchos pero valió la pena.

INDICE GENERAL

Resumen.....	i
Summary.....	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Indice	v
Indice de cuadros.....	vii
Indice de figuras.....	viii
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 CANCER	3
2.1.1 Definición de cáncer	3
2.2 ESTADO OXIDATIVO Y CANCER	6
2.2.1 Radicales libres y Especies Reactivas de Oxígeno	6
2.2.2 Función Fisiológica de las ERO.....	8
2.2.3 Desbalance de las ERO.....	10
2.2.4 Relación del Cáncer con Estrés Oxidativo.....	12
2.2.5 Antioxidantes y Cáncer	15
2.3 QUIMIOTERAPIA.....	19
2.3.1 Efectos de la Quimioterapia sobre el Estado Nutricio	25
2.3.2 Relación entre Antioxidantes y Quimioterapia	27
III. JUSTIFICACION	30
IV. OBJETIVOS	31
V. MATERIAL Y METODOS	32
5.1 Aspectos éticos y operatividad de variables.....	32
5.2 Establecimiento de la colaboración con el hospital	34
5.3 Recolección de Datos	34
5.4 Prueba Piloto.....	36

5.5 Plan de Análisis.....	36
5.5.1 Evaluación de la dieta	36
5.5.2 Evaluación del estado nutricional	37
5.5.3 Determinación de marcadores bioquímicos	40
5.6 Análisis Estadístico	42
VI. DISCUSION Y CONCLUSIONES	43
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	51
1 Consentimiento Informado	51
2 Carta de Consentimiento Informado	54
3 Hoja de Registro de Datos	55
4 Cuestionario de hábitos de alimentación y frecuencia de consumo de alimentos	58
5 Recordatorio de 24 horas	68
6 Valoración Global Subjetiva	71
7 Aprobación y registro del protocolo en el Hospital Central	73
8 Aceptación de publicación del Artículo Revista CIENCIA@UAQ	74

INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
2.1	Especies Reactivas de Oxígeno y Especies Reactivas de Nitrógeno.	7
2.2	Estado REDOX y efectos de RL en células normales y cancerosas.	16
2.3	Especificidad de agentes quimioterapéuticos de acuerdo a la fase y el ciclo celular.	22
5.4	Operatividad de variables.	33

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
2.1	Los sellos del cáncer	4
2.2	Producción mitocondrial de ERO.	8
2.3	Activación de apoptosis por ERO.	9
2.4	Principales sistemas celulares de defensa antioxidante.	11
2.5	Exposición a ERO y células cancerosas.	14
2.6	La generación de radical OH [•] por la mitocondria.	18
2.7	(A) Producción de ERO. (B) Apoptosis.	18
2.8	Ciclo celular: momentos de actuación de los diferentes fármacos.	21

I. INTRODUCCION

Se ha demostrado que un aporte adecuado de antioxidantes (AO) a través de la dieta o bien en forma de suplementos ejerce un papel preventivo sobre ciertas enfermedades, entre ellas el cáncer. Los AO previenen el daño celular mediado por oxidación en diversos blancos (ADN, ARN, proteínas y lípidos) y pueden jugar un papel protector en individuos sanos en los que no existan células cancerosas que deban ser eliminadas (Zeisel, 2004). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que estos AO también pueden actuar como pro-oxidantes, sobre todo en ambientes microoxidativos como el que presentan las células tumorales (García Gasca y col., 2009).

Se sabe que las especies reactivas de oxígeno (ERO) actúan dañando directamente moléculas biológicas como el ADN, lípidos y proteínas, lo que conduce a daño genético muchas veces irreversible. Por otro lado, llevan a cabo funciones fisiológicas necesarias en el organismo, papel que ejercen a concentraciones bajas o moderadas (Valko y col., 2007) y en un estado de equilibrio con los AO circulantes, tanto exógenos como endógenos (Rigas y Sun, 2008). Las ERO regulan mecanismos en las vías de señalización celular implicadas en la proliferación y la apoptosis. El equilibrio entre estas últimas es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo del cáncer resulta de una proliferación autónoma o una inhabilidad de las células para sufrir la muerte celular apoptótica (Herr y Debatin, 2001).

Por otro lado, también se sabe que las células cancerosas están bajo altos niveles de estrés oxidativo (EO) comparado con las células normales (Gupte y Mumper, 2009) y la relación que existe entre el cáncer y las ERO ha cobrado interés en investigaciones recientes. El principio de muchas drogas antineoplásicas es el aumento en la producción de ERO a nivel citotóxico y la inducción de la apoptosis en estas células, ya que una de sus funciones es la eliminación de células preneoplásicas y neoplásicas. Se ha demostrado que niveles altos de AO pueden inhibir la apoptosis al inactivar a las ERO y así, pueden ejercer un efecto promotor

canceroso en pacientes con cáncer y en individuos con cambios precancerosos (Salganik y col., 2000; Zeisel, 2004). Por lo anterior, existe la controversia del papel que juegan los AO durante el tratamiento en personas con cáncer, debido a su efecto tanto en la quimioterapia como radioterapia, ya que las interacciones dietéticas con el tratamiento pueden afectar el resultado de la terapia (Norman y col., 2003).

El cáncer es la segunda causa de muerte infantil en nuestro país y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) el tipo más común de cáncer en la infancia, motivo por el que es una población en la cual puede investigarse el efecto del estado AO en niños bajo tratamiento con quimioterapia (Base de datos de cáncer 2007-2008. CenSIA). El esquema de tratamiento en la LLA se basa en la administración combinada de diferentes agentes quimioterapéuticos que se aplican de manera sistemática. La etapa inicial de la quimioterapia, llamada fase de inducción, tiene como objetivo la erradicación del clon leucémico y lograr la remisión inicial de la enfermedad. Motivo por el que su administración ininterrumpida y la tolerancia a las dosis de acuerdo al esquema recomendado es fundamental.

Debido a que en México la dieta provee de una cantidad importante de algunos AO aunado al fácil acceso que tienen los pacientes a suplementos de forma indiscriminada, se plantea la necesidad de evaluar si el aporte de AO a través de la dieta mexicana y/o suplementos interfiere con el tratamiento, la forma en la que se afecta el estado oxidativo y su impacto en la tolerancia del paciente a la quimioterapia. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue elaborar una revisión bibliográfica actual sobre el tema así como una propuesta metodológica pensada en abordar la problemática a nivel clínico. La propuesta toma como base a pacientes infantiles con leucemia para lo cual se elaboró un protocolo de trabajo para evaluar el impacto de la quimioterapia a nivel nutricional y una encuesta de alimentos para cuantificar el aporte de AO de la dieta o suplementos. Estas dos herramientas posibilitarán el estudio del papel de AO en cáncer y su relación con la quimioterapia y, de esta forma, sentar las bases para futuros estudios en el área de la nutrición clínica y su relación con el cáncer.

II. ANTECEDENTES

2.1. Cáncer

2.1.1 Definición de cáncer

El cáncer es un trastorno en los mecanismos que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte en las células de organismos pluricelulares. La proliferación y la diferenciación son dos procesos interdependientes y mutuamente excluyentes ya que las células diferenciadas de cada tejido desempeñan su función y, al hacerlo, pierden la capacidad de dividirse. En el organismo debe existir una perfecta coordinación entre estos procesos, la cual se pierde en un tejido cuando surge un cáncer (Torroella y Villa, 1998). En un escenario global, el desarrollo de tumores malignos resulta de una proliferación autónoma o una inhabilidad de las células para sufrir la muerte celular apoptótica (Herr y Debatin, 2001). Los tumores son diversos y heterogéneos pero todos comparten la capacidad para proliferar más allá de los límites de crecimiento en el tejido normal. El aumento en la tasa de proliferación celular junto con la supresión de la apoptosis constituye la mínima plataforma común sobre la cual ocurren todas las evoluciones neoplásicas (Evan y Vousden, 2001).

Se considera al cáncer una enfermedad altamente heterogénea; recientemente se ha sugerido que la etiología y la progresión de esta enfermedad pueden reducirse a dos lesiones: mutaciones que dan origen a una proliferación celular excesiva y una disrupción compensatoria en las rutas de señalización de supervivencia, las cuales favorecen la persistencia de estas células hiperproliferativas (Green y Evan, 2002). El catálogo de genotipos de células cancerosas incluye seis alteraciones esenciales en la fisiología celular (Hanahan y Weinberg, 2000; Ponder, 2001).

- 1) Autosuficiencia en las señales de crecimiento
- 2) Falta de sensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento
- 3) Evasión de la muerte celular programada (apoptosis)

- 4) Ilimitado potencial replicativo
- 5) Angiogénesis sostenida
- 6) Invasión tisular y metástasis

Muchos de estos rasgos pueden dar lugar a alteraciones genéticas que suponen la ganancia de funciones en la transformación, amplificación y/o sobreexpresión de oncogenes clave junto con la mutación en la pérdida de funciones, delección y/o silenciamiento epigenético de supresores tumorales clave (Hahn y Weinberg, 2002).

Adicionalmente a los seis sellos distintivos, se incluyen la evasión de vigilancia inmune (Kroemer y Pouyssegur, 2008), el estrés metabólico, el estrés proteotóxico, el estrés mitótico, el estrés oxidativo (EO) y el estrés por el daño al ADN. Todos estos factores se relacionan entre sí (Figura 1) por ejemplo, niveles elevados de especies reactivas de oxígeno resultan en niveles aumentados de daño al ADN que normalmente provocan senescencia o apoptosis la cual está reducida por las células tumorales (Ji y col., 2009).

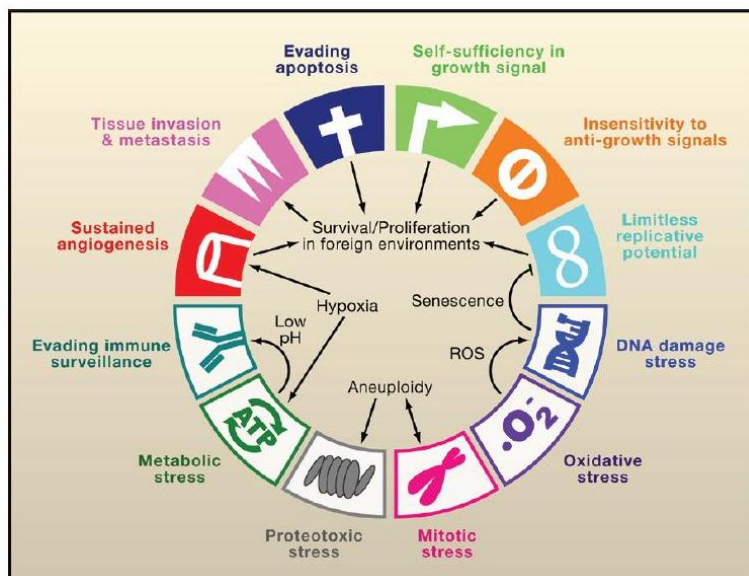


Figura 1. Los sellos del cáncer (Ji y col., 2009)

Por tanto, un tejido canceroso presenta desde el punto de vista celular, bioquímico y molecular, varias características comunes que incluyen inestabilidad genómica, incremento en la proliferación y autonomía celular, origen clonal, deficiencia en la apoptosis, diferenciación y metabolismo alterado, inmortalización celular, y por último, metástasis e invasión (Casciato y Lowitz, 2001; Konigsberg, 2008).

El proceso cancerígeno se puede dividir en tres estadios bien definidos, que son iniciación, promoción y progresión. Durante el inicio del proceso neoplásico se observa la alteración secuencial de oncogenes y/o genes supresores de tumores. Los oncogenes en su mayoría codifican para proteínas que están relacionadas con el control del ciclo celular o la apoptosis, como los oncogenes myc, Ha-ras y src, entre otros. Los supresores de tumores son genes que codifican para proteínas que suprimen o inhiben una proliferación excesiva y regulan el ciclo celular (p16 y Rb) o bien proteínas que detectan y activan la reparación del ADN si éste se encuentra dañado (p53, BRCA1) (Konigsberg, 2008). Por tanto, en la iniciación hay un daño permanente y transmisible en el ADN de una célula que, si no se repara, se fija como mutación sin embargo, una célula iniciada no se ve conducida inexorablemente a una transformación maligna (Torroella y Villa, 1998).

En la etapa de promoción ocurre una expansión clonal o hiperplasia a partir de la célula que se inició y el nivel de acción en el que sucede este fenómeno es el de la activación de los mecanismos de transducción de la señal proliferativa, lo que estimula la proliferación celular (Torroella y Viña, 1998). Por tanto, la promoción consiste en la activación de las vías de señalización que controlan la proliferación, ciclo celular, apoptosis o la síntesis de proteínas de protección, tal como la deficiente actividad de varias proteínas de señalización como la proteína cinasa C (PKC) que media la activación de varias vías involucradas en la proliferación, diferenciación y transformación oncogénica. Esta etapa puede ser reversible (Konigsberg, 2008).

La progresión tumoral es, finalmente, la adquisición del carácter maligno, explicado por la aparición secuencial de subpoblaciones cada vez más aberradas

genéticamente y de una heterogeneidad celular incrementada dentro del clon neoplásico. Los cambios genéticos progresivos y acumulativos que se presentan son, entre otros, aneuploidía, pérdida de alelos y amplificación génica. Es característica de esta etapa la aparición de rasgos que acusan una desdiferenciación o una diferenciación aberrante y el rasgo distintivo de esta etapa terminal es la capacidad de escapar, invadir y colonizar o metastatizar órganos distantes. Las células invasoras pueden movilizarse, atravesar la membrana basal del tejido al cual pertenecen, entrar a los vasos sanguíneos o linfáticos y trasladarse a regiones distantes (Torroella y Villa, 1998). La muerte sobreviene debido a la constante expansión clonal de tumores en tejidos normales, lo que provoca la muerte por invasión, trastorno y desgaste (Evan y Vousden, 2001).

2.2 Estado Oxidativo y Cáncer

2.2.1 Radicales Libres y Especies Reactivas de Oxígeno

Los electrones desapareados del oxígeno reaccionan para formar parcialmente especies altamente reactivas que son clasificadas como especies reactivas de oxígeno (ERO), que incluye el superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y peroxinitrito ($ONOO^-$) (Fruehauf y Meyskens, 2007). El descubrimiento de especies reactivas de nitrógeno (ERN) expandió este término a ERO y ERN (Cuadro 1) (Rigas y Sun, 2008) y pueden ser producidos por dos fuentes: una endógena (como la mitocondria, peroxisomas, citocromo P450 y la activación celular inflamatoria) y la otra exógena (rayos ultravioleta, radiación ionizante, patógenos, dieta hipercalórica y drogas entre otros) (García-Gasca y col., 2009).

La mitocondria es uno de los sitios propuestos como principal generador de ERO (Figura 2). El O_2 se utiliza como aceptor final en la respiración mitocondrial y su función es la de recibir los electrones provenientes de la cadena respiratoria y, junto con protones de la matriz mitocondrial, forma agua metabólica como un subproducto del metabolismo de la glucosa (Konigsberg, 2008). Durante el metabolismo oxidativo mitocondrial aproximadamente 5% del oxígeno es

convertido fundamentalmente en $O_2^{\bullet-}$, mientras que 95% es reducido a agua (Rigas y Sun, 2008). Por lo tanto, el metabolismo de oxígeno mitocondrial es la fuente dominante de $O_2^{\bullet-}$ que resulta de un incompleto acoplamiento de electrones y protones con el oxígeno en la cadena de transporte de electrones (Fruehauf y Meyskens, 2007). Así, las ERO y ERN son producidas continuamente por la mitocondria ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 y OH^{\bullet}) de muchas células y también por el citocromo P450 ($O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2), los macrófagos ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 y NO^{\bullet}) y los peroxisomas (H_2O_2) (Genestra, 2007).

Cuadro 1. Especies Reactivas de Oxígeno y Especies Reactivas de Nitrógeno

ERO		ERN	
Radicales	No Radicales	Radicales	No Radicales
Superóxido ($O_2^{\bullet-}$)	Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2)	Oxido nítrico (NO^{\bullet})	Acido nitroso (HNO_2)
Hidroxilo (OH^{\bullet})	Oxígeno singulete ($^1\Delta_gO_2$)	Dióxido de nitrógeno (NO_2^{\bullet})	Peroxinitrito ($ONOO^-$)
Peroxilo (RO_2^{\bullet}) e Hidroperoxilo (HO_2^{\bullet})	Ozono (O_3)		

Adaptado de Rigas y Sun, 2008

Por lo tanto, bajo condiciones fisiológicas, una vez que el $O_2^{\bullet-}$ es formado, la presencia de H_2O_2 se hace casi inevitable. Reacciones más adelante pueden conducir a la formación de radicales hidroxilo (OH^{\bullet}), especialmente en la presencia de iones de metal a través de las reacciones de Fenton o Haber-Weiss (Genestra, 2007). El radical OH^{\bullet} es el radical más oxidante generado en el cuerpo humano. Es conocido por reaccionar con el ADN y los lípidos para causar daño y peroxidación, respectivamente (Gupte y Mumper, 2009).

Se ha reportado la existencia de una enzima óxido nítrico sintetasa mitocondrial (mNOS), la cual es una variante muy particular de la familia de las NOS. Estas son enzimas dependientes de NADPH encargadas de producir óxido nítrico (NO^{\bullet}) a partir del rompimiento de arginina a citrulina. La producción simultánea de $O_2^{\bullet-}$ y de NO^{\bullet} produce un oxidante y nitrante muy fuerte que es el peroxinitrito $ONOO^-$.

Las especies altamente reactivas como el radical $\text{OH}\bullet$ causan oxidación en el ADN, mientras que el peroxinitrito (ONOO^-) causa tanto oxidación como nitración en las bases nitrogenadas (Konigsberg, 2008).

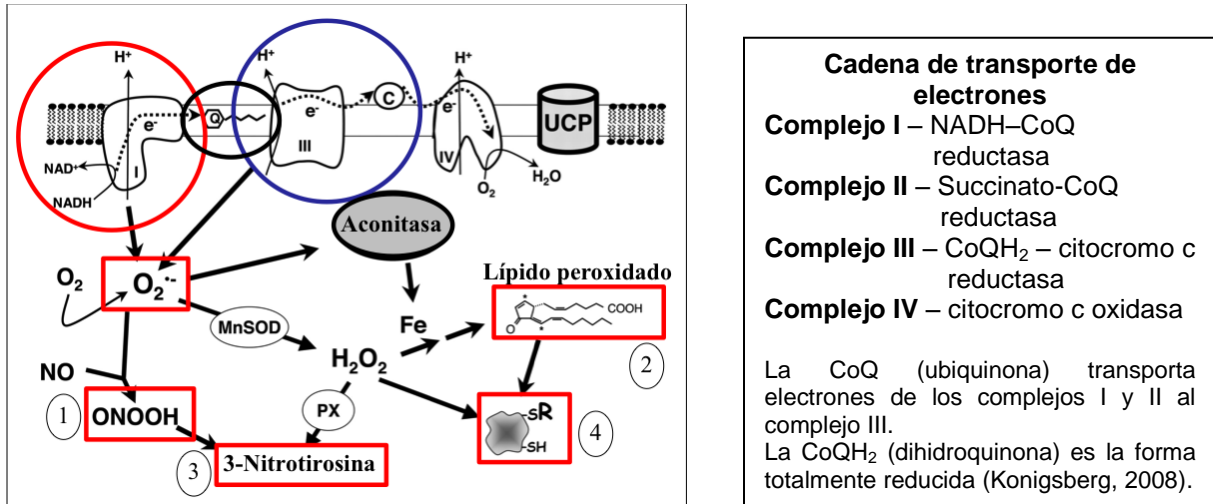


Figura 2. Producción mitocondrial de ERO. El $\text{O}_2\bullet^-$ mitocondrial puede ser generado a partir de varios sitios en la cadena respiratoria. Se muestra aquí su formación en la matriz del organelo asociado con el complejo I, complejo III y el pool ubiquinona (CoQ). Se ejemplifica la producción de peroxinitrito (1), lípidos peroxidados (2), la nitración de proteínas (3) y la oxidación de tioles (4). MnSOD (Superóxido dismutasa dependiente de manganeso), Px (peroxidasas) (Modificado de Gutiérrez y col., 2006).

2.2.2 Función fisiológica de las ERO

Las ERO son mediadores, disparadores o ejecutores de mecanismos esenciales protectores como la fagocitosis, reacciones de detoxificación y la apoptosis. Las células fagocíticas protegen de microorganismos mortales matándolos al producir una avalancha de ERO y las reacciones de detoxificación aseguradas por la familia del citocromo P450 son dependientes de la integridad del sistema microsomal generador de ERO. Así mismo, activan a las caspasas que, junto con el citocromo c, Apaf-1 y ATP liberados por la mitocondria, activan deoxirribonucleasas y destruyen células dañadas (Figura 3) (Salganik, 2001).

También las ERO juegan un papel importante en las cascadas de señalización celular, en particular la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B (factor nuclear kappa B) en las vías de transducción de señales, las cuales llevan

a la transcripción de genes involucrados en las vías de regulación del crecimiento celular (Valko y col., 2006). Esta interacción de RL con factores de transcripción determina el balance proliferación/apoptosis de la célula. Altas concentraciones de ERO regulan las vías de señalización apoptótica y eliminan células cancerosas y otras células no deseadas (García-Gasca y col., 2009).

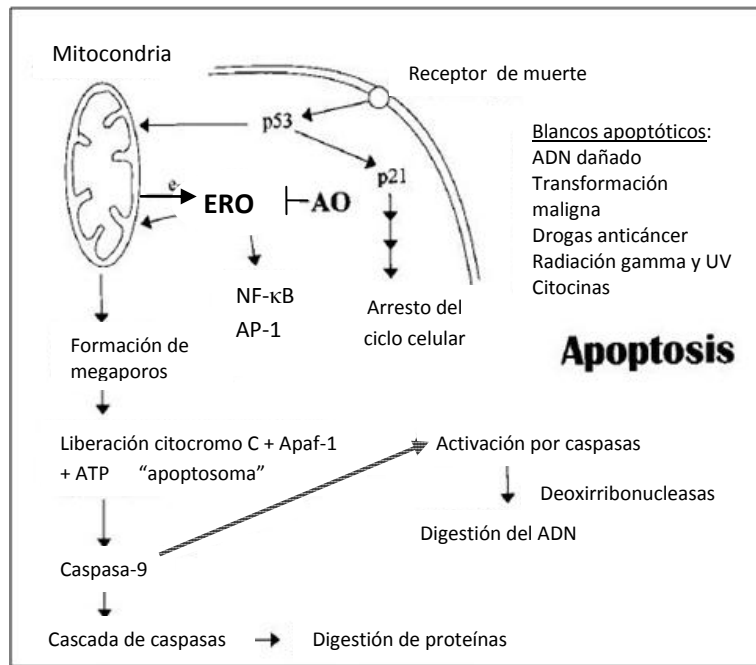


Figura 3. Activación de apoptosis por ERO. Adaptada de Salganik (2001).

Los efectos benéficos de las ERO y ERN, como radical superóxido y óxido nítrico, ocurren a concentraciones bajas o moderadas e implican papeles fisiológicos en las respuestas celulares a nocivos, como por ejemplo en defensa contra agentes infecciosos, en la función de un número de vías de señalización celular y la inducción de la respuesta mitogénica (Valko y col., 2007).

Las ERO y ERN son detectadas por proteínas que participan en la activación asociada a la señalización. Las tirosín fosfatasas han sido propuestas como candidatos para la regulación REDOX de las cascadas de señalización. La oxidación de las tirosín fosfatasas pudiera ser el evento primario en la activación ligando independiente de los receptores celulares. Las vías de transducción de señal activadas por ERO son reguladas por dos familias de proteínas distintas: las

vías de señalización por MAPKs modulan la expresión génica, mitosis, proliferación, metabolismo y la muerte celular programada. La activación de las subfamilias ERK, JNK y p38 ha sido observada en respuesta a cambios en el balance celular REDOX. Una disminución en ERK y un aumento en JNK son requeridos para la inducción de la apoptosis (García-Gasca y col., 2009).

2.2.3 Desbalance de las ERO

Bajo condiciones normales las ERO se mantienen dentro de estrechos límites por sistemas neutralizantes, donde el flujo de dichas especies está involucrado en la señalización celular. La bioquímica REDOX es fundamental para la vida, técnicamente describe todas las reacciones químicas en las cuáles el estado de oxidación de los átomos cambia. El balance REDOX (el índice entre las especies oxidadas y reducidas dentro de la célula) juega un papel significativo en la regulación de vías de señalización. La señalización REDOX es responsable de los procesos de transferencia de electrones, juega un papel mensajero clave en los sistemas biológicos y es una fase reversible de reacciones fisiológicas regulatorias que ocurren sobre períodos cortos de tiempo (Fruehauf y Meyskens, 2007; Rigas y Sun, 2008; García-Gasca y col., 2009).

Las ERO y ERN sin embargo, tienen lo que podría calificarse como “múltiples personalidades biológicas”: a bajas concentraciones protegen a la célula, a altas concentraciones pueden dañar muchas moléculas biológicas, como el ADN, proteínas y lípidos (Rigas y Sun, 2008). Ambas son necesarias para mantener la homeostasis, normalmente existen en todas las células aeróbicas en balance con los antioxidantes (AO), tanto endógenos como exógenos. En contraste, el estrés oxidativo (EO) indica un persistente y, con frecuencia, irreversible cambio que caracteriza un estado fisiopatológico. Se define como un desbalance entre oxidantes y AO en donde el equilibrio crítico es perturbado (o interrumpido) por un exceso de ERO, depleción de AO o ambos, resultando en niveles celulares aumentados de ERO (García-Gasca y col., 2009).

Debido a la alta reactividad de las ERO y ERN, no es de sorprenderse que la célula esté invertida fuertemente dentro de un sistema de defensa antioxidante (Figura 4) que incluye (a) Enzimas de defensa AO clásicas, como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión (GSH) peroxidasa, glutaredoxina y tioredoxina. Estas enzimas están distribuidas en la mitocondria, peroxisomas y citoplasma. (b) Enzimas AO no clásicas, por ejemplo, hemo oxigenasa-1. (c) Enzimas detoxificantes de fase II, mostradas recientemente de ser protectoras, como GSH reductasa y GSH transferasa y (d) AO no enzimáticos, como las vitaminas E y C, GSH y catequinas (Rigas y Sun, 2008).

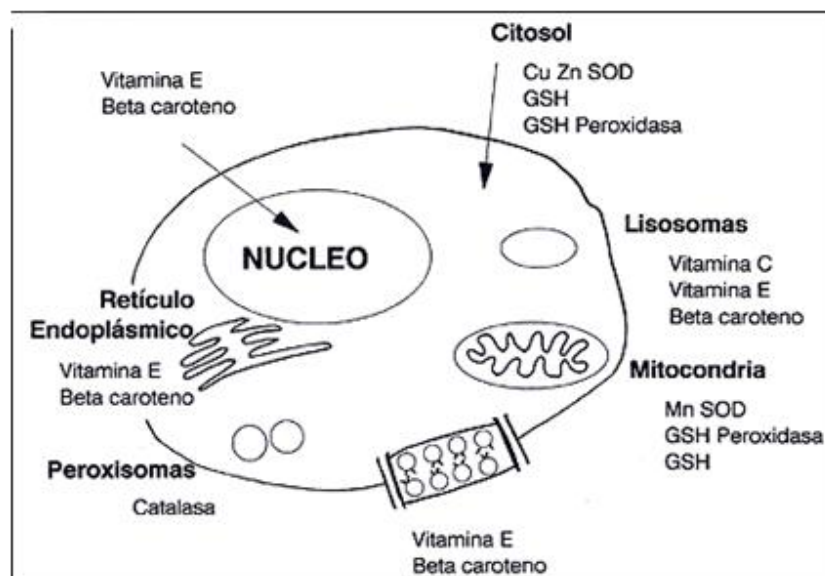


Figura 4. Principales sistemas celulares de defensa antioxidante (<http://escuela.med.puc.cl>).

Los AO son compuestos que desechan, neutralizan y suprimen la formación de ERO o combaten sus acciones por lo que los AO celulares pueden jugar un papel muy importante en varias enfermedades incluyendo el cáncer (Ahmad y col., 2008). Los AO protegen contra altos niveles de ERO, mientras que podrían ser perjudiciales cuando existe un nivel bajo de éstos ya que se favorecería la disminución de la actividad de los mecanismos protectores dependientes de ERO. Sería necesario establecer dosis óptimas de AO capaces de actuar adecuadamente con niveles altos y bajos de ERO (Salganik, 2001).

2.2.4 Relación del Cáncer con EO

El EO asociado a daño celular ha sido indicado en desórdenes como el cáncer, diabetes mellitus, arterioesclerosis, desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, desórdenes autoinmunes como artritis y también se ha indicado estar involucrado en el envejecimiento. La relación entre el cáncer y el EO ha sido tema de intenso debate debido, principalmente, al hecho bien documentado que las células cancerosas están bajo altos niveles de EO comparado con las células normales (Gupte y Mumper, 2009). Existe evidencia significativa, aunque incompleta, para el papel de los AO, las ERO y las ERN en el cáncer, incluyendo la genotoxicidad, promoción de un crecimiento celular transformado y angiogénesis, al igual que regulación de la apoptosis (Rigas y Sun, 2008).

La característica definida del EO es la presencia de especies reactivas y las células cancerosas típicamente generan más ERO que las células normales. Tanto la señalización oncogénica y la regulación disminuida de la función mitocondrial en los tumores puede contribuir a la generación de ERO las cuales son altamente reactivas y probablemente contribuyen a los elevados niveles de daño endógeno al ADN observado en las células cancerosas. Además, las ERO son importantes mediadores de la señalización y su presencia puede contribuir a la transformación. Por ejemplo, promueven la activación del factor de transcripción HIF-1 (Factor-1 de hipoxia inducible) que puede promover el cambio glucolítico y la angiogénesis observada en los tumores (Ji y col., 2009). Estudios recientes sugieren que varias especies de oxígeno pueden promover la estabilización de HIF-1, incluyendo el óxido nítrico y las ERO, algunos de los cuáles quizás sean de origen mitocondrial (Fruehauf y Meyskens, 2007). Está bien definido que las ERO pueden dañar significativamente el ADN genómico. Los RL como el radical OH^\bullet causa oxidación en el ADN, mientras que el ONOO^- causa tanto oxidación como nitración en las bases nitrogenadas. Una de las consecuencias del daño oxidativo a los nucleótidos es la generación de mutaciones o bien, la alteración en la expresión de un gen (Konigsberg, 2008).

Otras proteínas que reciben modificación directa por las ERO y que influyen en la progresión de tumores son c-Jun y c-Fos, ambas componentes del factor de transcripción AP-1, el cual regula la expresión de genes relacionados con proliferación celular y el factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), el cuál regula la expresión de varias proteínas involucradas en las vías de supervivencia y muerte. Una activación incrementada del NF- κ B genera un aumento en la síntesis de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 (Konigsberg, 2008). La generación de RL ha sido propuesta para estimular la proliferación celular y supresión por apoptosis. Tanto el H_2O_2 como el O_2^\bullet inducen la mitogénesis y también inducen la proliferación celular durante el estado de promoción de la carcinogénesis (García Gasca y col., 2009). Durante el evento de progresión se exacerban varios de los eventos que se presentaron durante la promoción del tumor y las ERO tienen un efecto a nivel del genoma, induciendo el re-arreglo de los oncogenes, lo que permite la progresión del tumor (Konigsberg, 2008).

Por ejemplo, todas las formas de leucemia, incluyendo Leucemia Aguda Linfocítica, Leucemia Aguda No linfocítica, Leucemia Mieloide Crónica, han reportado tener niveles elevados considerables de varias ERO como el O_2^\bullet , H_2O_2 , y alteración en los niveles de enzimas como SOD, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa, comparado con sujetos sanos (Devi y col., 2000; Zuo y col., 2006). El aumento en la generación de radicales libres por los leucocitos, el aumento en las actividades de las enzimas AO y niveles normales de malondialdehído (MDA) indican la existencia de un EO transitorio *in vivo* en los pacientes con leucemia (Devi y col., 2000).

Fruehauf y Meyskens, (2007) citan un modelo de transformación de células normales en células malignas basado en la exposición a ERO. Este modelo (Figura 5) describe que normalmente se observa en todas las células niveles bajos de estrés por ERO. El estrés por ERO puede causar daño al ADN el cuál es reparado normalmente con la ayuda de enzimas especializadas en reparación del ADN presentes en el núcleo. Sin embargo, si el proceso de reparación no es eficiente, puede llevar a la iniciación del estado maligno. En este estado, las

células expuestas más adelante a un mayor EO pueden o sufrir apoptosis o comienzan a proliferar y así son transformadas de manera irreversible en células malignas (Gupte y Mumper, 2009).

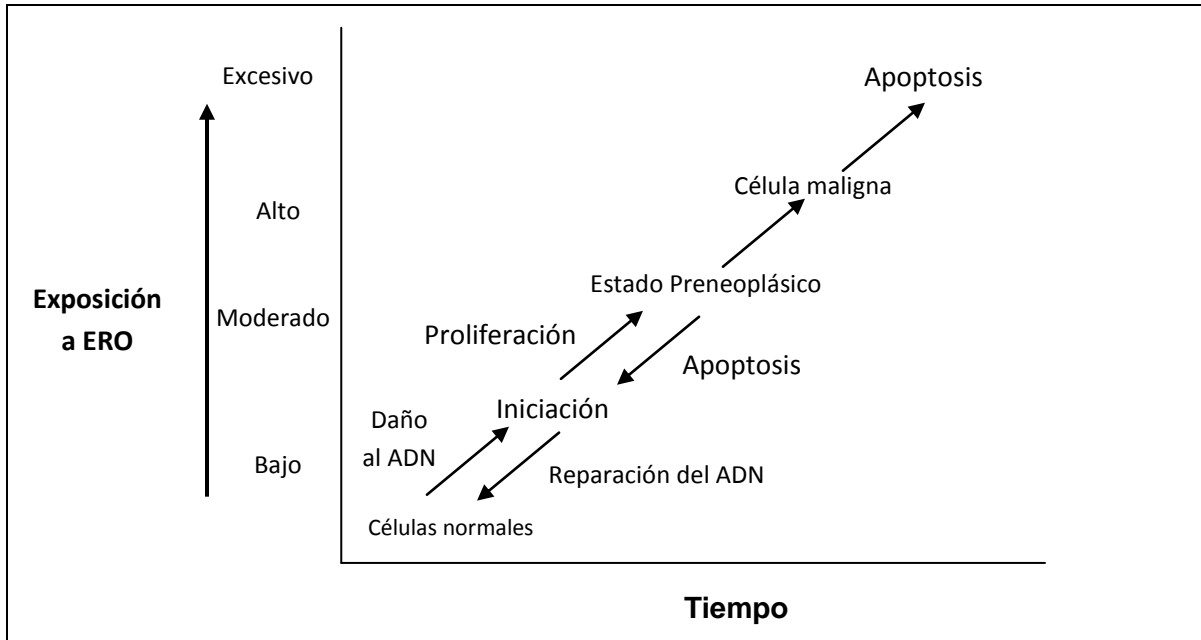


Figura 5. Exposición a ERO y células cancerosas.

Adaptado de Fruehauf y Meyskens (2007).

Aunque la inhibición de la señalización REDOX a través de aumentar la neutralización de las ERO se ha intentado como una estrategia de quimioprevención temprana en el proceso de transformación, pocos estudios han mostrado satisfactoriamente pruebas de este principio para pacientes con enfermedad avanzada. Un mayor EO en las células malignas, por aumento de la producción mitocondrial de ERO, podría resultar en apoptosis y ser una estrategia anticáncer exitosa, presentando un blanco atractivo ya que este organelo controla las decisiones celulares para vivir o morir (Fruehauf y Meyskens, 2007; Gupte y Mumper, 2009).

Así, de acuerdo con este modelo, las células malignas tendrían de forma innata altas concentraciones de EO comparadas con las células normales y mantienen un nivel mayor de EO comparado con las células normales. Las ERO están aumentadas en las células malignas en parte como un resultado de señalización

oncogénica vía el complejo NADPH oxidasa y por ERO relacionadas a hipoxia mitocondrial. Niveles oxidantes mayores contribuyen a aumentar la proliferación celular y supresión de la apoptosis. Niveles muy altos de ERO pueden causar apoptosis mediante transición en la permeabilidad mitocondrial abriendo los poros y producir la liberación de factores proapoptóticos (Fruehauf y Meyskens, 2007).

2.2.5 Antioxidantes y cáncer

El carácter de “doble cara” de las ERO está claramente corroborado. Las evidencias muestran que las ERO dentro de las células actúan como mensajeros secundarios en las cascadas de señalización intracelular las cuáles inducen y mantienen el fenotipo oncogénico de las células cancerosas. Sin embargo, las ERO pueden también inducir envejecimiento y apoptosis y pueden así funcionar como especies antitumorigénicas (Valko y col., 2007).

Algo similar se observa con los AO. En condiciones fisiológicas, las células son capaces de contrarrestar la producción de RL con AO. Los AO previenen el daño celular mediado por oxidación en diversos blancos (ADN, RNA, proteínas y lípidos) y pueden jugar un papel protector en individuos sanos en los que no existan células cancerosas que deban ser eliminadas (Zeisel, 2004). Sin embargo, algunos AO pueden jugar un papel como moléculas prooxidantes, dependiendo del potencial REDOX de la molécula individual y el estado oxidativo de la célula (Cuadro 2) (García-Gasca y col., 2009). Ya que las células cancerosas están bajo EO persistente, los sistemas AO en las células cancerosas están bajo un ataque constante debido a que tienen que soportar niveles excesivos de ERO. Explotando esta condición en las células cancerosas, se han propuesto dos estrategias potenciales principales como tratamiento: (1) la inhibición de las enzimas AO y el sistema antioxidante en general en las células cancerosas y (2) la alta producción de ERO (H_2O_2 y/o $O_2^{\bullet-}$) en las células cancerosas resultando en la apoptosis y/o necrosis (Gupte y Mumper, 2009).

Cuadro 2. Estado REDOX y efectos de RL en células normales y cancerosas.

ERO	Células Normales	Células Cancerosas	AO
Niveles Fisiológicos (Homeostasis)	Señalización celular Fagocitosis Vías de detoxificación Balance proliferación/apoptosis	Niveles elevados en células cancerosas (no fisiológico) Estado oxidativo elevado	Equilibrio: concentraciones AO endógenos/exógenos Altas concentraciones (exógenos): bloqueo de procesos fisiológicos mediados por ERO Muy altas concentraciones (exógenos): efectos tóxicos, muerte celular
Altas concentraciones (EO)	Daño al ADN Daño mitocondrial Daño a la membrana Desregularización proliferación/apoptosis Transformación celular Enfermedades crónicas	Inestabilidad genética Daño acumulativo ADN Proliferación celular Progresión y metástasis	Concentraciones fisiológicas: Agente quimiopreventivo Altas concentraciones Efectos prooxidativos Muy altas concentraciones (exógenos): efectos tóxicos, muerte celular
Muy altas concentraciones (Elevado EO)	Muerte celular: apoptosis/necrosis	Muerte celular: apoptosis/necrosis	

(García Gasca y col., 2009)

Al prevenir el daño mediado por oxidación en diversos blancos (ADN, RNA, proteínas y lípidos), los AO pueden jugar un papel protector en individuos saludables en los que no existen células cancerosas que deben ser eliminadas ya que son capaces de prevenir la acumulación de defectos genéticos que pueden conducir al cáncer. Sin embargo, la generación de niveles excesivos de ERO es importante para la activación de programas celulares internos para la apoptosis, que son mecanismos de protección importante que matan las células cancerosas. Por lo tanto, los AO también pueden inhibir la apoptosis vía la inactivación de las ERO y tal inhibición en un tumor en desarrollo puede acelerar su crecimiento. Así, los AO pueden ejercer un efecto promotor canceroso en pacientes con cáncer y en individuos con cambios precancerosos (Salganik y col., 2000; Zeisel, 2004).

Una de las funciones importantes de la apoptosis es la eliminación de células preneoplásicas y neoplásicas. En la mayoría de las formas de suicidio celular, la cascada de señalización utiliza ERO como moléculas mensajeras intermedias esenciales (Albright y col., 2003). Esta es la razón por la que los AO son capaces de inhibir la apoptosis. De este modo, es razonable sugerir que la eliminación de AO de la dieta podría aumentar la apoptosis y, por tanto, inhibir el crecimiento de tumoral (Zeisel, 2004). La ingesta de AO en la dieta podría afectar la supervivencia de células preneoplásicas y así el índice de progresión del tumor y las metástasis (Albright y col. 2004).

Estudios de intervención en humanos utilizando suplementos AO han producido resultados variados ya que tienen tanto propiedades AO como prooxidantes, en adición a otras propiedades no relacionadas al estado REDOX. La manipulación de los niveles de vitaminas AO en la dieta pueden lograr un aumento en la apoptosis y retraso en la progresión en tumores blanco de ERO, lo que soporta el papel protector de los AO contra la inducción de daños premutagénicos al ADN en células completamente normales en individuos saludables (Albright y col. 2004). Lo anterior no contradice el hecho de que los AO en exceso pueden inhibir la producción de $O_2^{\cdot -}$ y otras ERO como las producidas por la mitocondria (Figura 6). Aparentemente, los AO endógenos pudieran ser regulados para neutralizar las ERO hasta cierto nivel, pero no más. Un mecanismo para mantener un cierto nivel de AO endógenos pudiera prevenir su acumulación excesiva, la cual, a su vez, podría neutralizar fuertemente las ERO e interferir con los mecanismos benéficos dependientes de ellas (Salganik, 2001).

Lo anterior no sucede con los AO exógenos, los cuales pueden interferir con la actividad terapéutica de las drogas anticancerígenas que provocan EO. Por ejemplo, la apoptosis inducida en células de cáncer de mama en humanos por cisplatino, una droga anti-cáncer ampliamente aplicada, es acompañada por un aumento en la generación de ERO (Figura 7), el poderoso antioxidante α -tocoferol inhibe la generación de ERO y, por lo tanto, la muerte de células de cáncer de mama (Salganik, 2001).

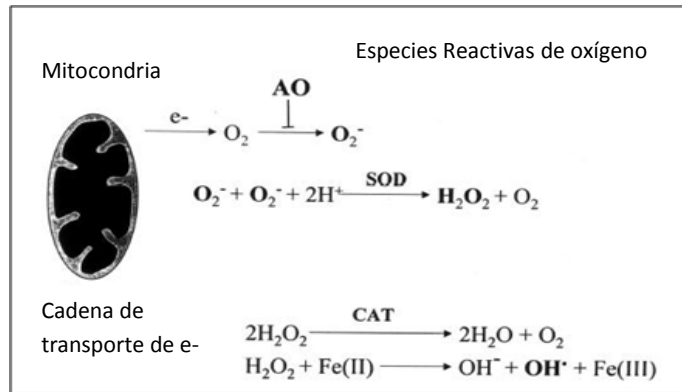


Figura 6. La generación de radical OH^- por la mitocondria (Salganik, 2001).

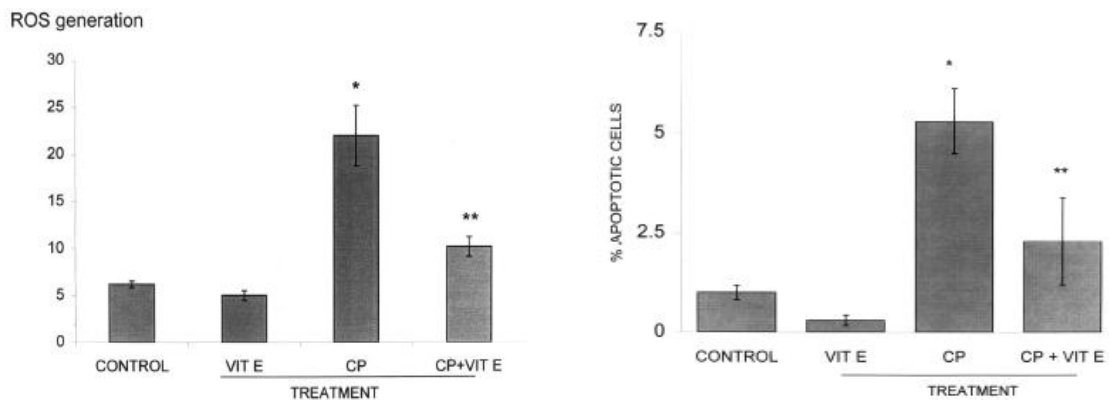


Figura 7. (A) Producción de ERO. La vitamina E inhibe la generación de ERO inducida por el cisplatino. **(B) Apoptosis.** Este mismo antioxidante inhibe la muerte apoptótica de las células cancerosas por neutralización de las ERO que son esenciales para llevar a cabo la apoptosis (Salganik, 2001).

En la revisión realizada por Salganik (2001) se muestra que en el estudio *Alpha-Tocopherol Beta-Caroteno Cancer Prevention* (ATBC) se reportó una incidencia y mortalidad más alta de cáncer pulmonar entre los varones fumadores que recibieron beta-caroteno. No obstante, otros estudios realizados con suplementación con beta-caroteno, vitamina E y selenio muestran un factor protector en otro tipo de cáncer como el esofágico, gástrico, colónico y de próstata. El autor resume algunas explicaciones a estos hallazgos:

- a) Los AO pueden proteger a gente sana pero también pueden dañar a personas expuestas constantemente a los carcinogénicos químicos como los del tabaco. Los AO neutralizan el exceso de ERO, pero no remueven los numerosos químicos carcinogénicos que aparecen en el pulmón como resultado de fumar cigarrillos y puede ser la razón por la que los AO pueden prevenir el cáncer pulmonar en los no fumadores.
- b) El efecto de los AO podría depender de sus niveles iniciales en el organismo. La información demuestra que los niveles basales de AO podrían influir en las decisiones relacionadas a la ingestión de AO.
- c) El efecto preventivo de los AO para el cáncer depende de los niveles basales de ERO en las células, el cual está en gran parte determinado por el índice de la generación de ERO y la defensa antioxidante. Los AO pudieran ser eficientes en individuos con un alto nivel de ERO y no ser eficientes o incluso promover el cáncer en gente con bajos niveles de ERO.
- d) La heterogeneidad de la población humana respecto a los niveles de ERO depende del índice de producción de ERO y en la actividad de los AO endógenos. Por consiguiente, los requerimientos de los AO protectores pueden diferir entre individuos.
- e) Actualmente, los AO se aplican en su mayor parte en combinaciones y concentraciones determinadas empíricamente.

El uso de suplementos dietarios durante el tratamiento del cáncer sigue siendo controversial debido a la dualidad que presentan, por lo que se cuestiona la seguridad y la eficiencia en humanos para la prevención del cáncer (Salganik, 2001; Norman y col., 2003).

2.3 Quimioterapia

El tratamiento del cáncer con antineoplásicos tiene como objetivo evitar que las células cancerosas se multipliquen, invadan, metastatizen y finalmente ocasionen la muerte del paciente. La mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente parecen ejercer su efecto principalmente sobre la multiplicación celular y sobre el

crecimiento del tumor (Skeel, 2000). La quimioterapia se refiere a una clase terapéutica heterogénea que incluye numerosos productos fabricados a partir de moléculas diversas, agrupándose según su modo de acción y su objetivo a nivel celular (Lanore y Delprant, 2004).

Las drogas citotóxicas han sido desarrolladas para el tratamiento de leucemias y tumores malignos en base a su capacidad de inhibir la proliferación celular (Herr y Debatin, 2001). La mayoría de los fármacos parecen ejercer su efecto fundamentalmente sobre la síntesis de macromoléculas o sus funciones. Algunas células mueren debido a un efecto directo del antineoplásico. En otros casos la quimioterapia puede desencadenar la diferenciación, la senescencia o la apoptosis (Skeel, 2000).

El daño celular producido por la mayoría de las drogas anticáncer parece inducir la apoptosis en las células cancerosas quimiosensibles. La sobreexpresión de oncogenes que promueven la apoptosis, tal como *C-myc* y *N-myc*, pueden aumentar la quimiosensibilidad de células tumorales, mientras que la sobreexpresión de *Bcl-2*, la cual bloquea la vía apoptótica, puede atenuar la apoptosis inducida por drogas y expresar resistencia pleiotrópica a las drogas anticancerosas (Pizzo y Poplack, 2002).

Las células cancerosas, a diferencia de otras células corporales, se caracterizan por presentar un proceso de crecimiento por el cual han perdido total o parcialmente su sensibilidad a los factores normales de control. Sin embargo, el ciclo celular de las células cancerosas es cualitativamente el mismo que el de las células normales. Las células que se encuentran en G_0 son relativamente inactivas con respecto a la síntesis de macromoléculas y, en consecuencia, insensibles a muchos de los antineoplásicos, particularmente a aquéllos que afectan a la síntesis de macromoléculas. La mayoría de los antineoplásicos se pueden agrupar de acuerdo a si dependen de que la célula esté en ciclo (no en G_0) y si su actividad es mayor cuando está en una fase específica del ciclo, aunque la

mayoría de los fármacos no pueden asignarse exclusivamente a una categoría (Skeel, 2000). Por tanto los antineoplásicos pueden ser (Lanore y Delprant, 2004):

- a) *Fármacos específicos de una fase del ciclo celular*: sólo son activos sobre las células que se encuentran en una determinada fase del ciclo. Su eficacia es, pues, dependiente de la duración de su acción y alargando la duración de su acción, se aumenta la probabilidad de encontrar la célula en una fase sensible. Por ejemplo, la citarabina (Ara-C) un antimetabolito inhibidor de la síntesis de ADN y por tanto sólo activo en la fase S, o la vincristina que es activa durante la mitosis, con interrupción del ciclo en la metafase.
- b) *Fármacos específicos del ciclo celular*: son activos sobre todas las células que se encuentran en una determinada fase del ciclo, independientemente de en qué fase específica de éste estén. Se incluyen la mayoría de los agentes alquilantes (ciclofosfamida), los antibióticos antitumorales y diversos fármacos.
- c) *Fármacos no específicos del ciclo celular*, los cuales muestran actividad tanto si la célula está en ciclo como si está en reposo.

En la Figura 8 se muestra las diferentes fases del ciclo celular y en qué momento de éste actúan los agentes quimioterapéuticos. En el Cuadro 3 se resume la clasificación de los agentes antineoplásicos de acuerdo a la fase del ciclo celular en la que actúan.

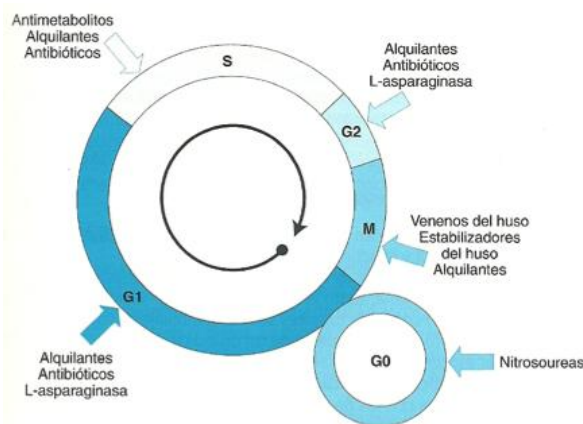


Figura 8. Ciclo celular: momentos de actuación de los diferentes fármacos
(Lanore y Delprant, 2004).

Cuadro 3. Especificidad de agentes quimioterapéuticos de acuerdo a la fase y el ciclo celular.

Clase	Fase de mayor actividad	Tipo	Fármacos característicos
Específicos de una fase del ciclo celular	G₁	Enzima Corticoesteroide	L-Asparaginasa Prednisona
	S /síntesis ADN	Antimetabolito	Citarabina (Ara-C), 5-fluouracilo (5-FU), metotrexato (MTX) tioguanina
	G₂	Antibiótico Inhibidor topoisomerasa II	Bleomicina Etopósido (VP16)
	M	Inhibidor mitótico	Vincristina, vinblastina
Específicos del ciclo celular		Agentes alquilantes Sal de metal	Ciclofosfamida, ifosfamida Cisplatino
		Antibiótico	Antraciclinas: daunorrubicina (DNR), idarrubicina (IDR), doxorubicina, actinomicina D
		Agentes alquilantes Nitrosoureas	Mecloretamina Carmustina, lomustina

Adaptado de Skeel, 2000.

Los blancos celulares para los diferentes agentes citotóxicos son diversos. Así, las drogas anticáncer están clasificadas como agentes que dañan el ADN (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina), antimetabolitos (metotrexato, 5-fluorouracilo), inhibidores de la mitosis (vincristina), análogos de nucleótidos (6-mercaptopurina) o inhibidores de topoisomerasas (etopósido) (Herr y Debatin, 2001). Por tanto, las drogas anti cáncer convencionales más comunes tienen mecanismos de acción no selectivos que atacan macromoléculas vitales (como el ADN) o vías metabólicas que son críticas para ambas, tanto células malignas y células normales. Como resultado causan efectos indeseables y potencialmente tóxicos severos (Pizzo y Poplack, 2002).

La piedra angular del enfoque terapéutico actual es la quimioterapia combinada administrada sistemáticamente (Selva Pallares y col., 2006). La importancia de

administrar las drogas anti cáncer en regímenes combinados fue apreciada en primer lugar en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Comparada con la terapia de un agente individual, el uso de combinaciones de drogas aumentó significativamente el porcentaje de pacientes que logran la remisión completa. Además, las remisiones y curas a largo plazo solo se logran después de la administración de quimioterapia combinada que incorpora los agentes individuales más activos (Pizzo y Poplack, 2002).

Las combinaciones son más eficaces que cada uno de los fármacos por separado probablemente por varias razones: 1. Evita la aparición de clones resistentes; 2. Citotoxicidad para las células que se dividen y para las que están en reposo; 3. Potenciación bioquímica del efecto y 4. Rescate, uno de los fármacos rescata al paciente de los efectos tóxicos del otro fármaco. El aumento en la supervivencia que producen las combinaciones de fármacos comparada con la que se obtiene administrándolos secuencialmente ha sido notable en leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica, linfomas, carcinoma de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas anaplásicas y carcinoma testicular (Skeel, 2000).

La *Food and Drug Administration* ha aprobado 132 drogas anticáncer, 56 de éstas han reportado inducir EO, incluyendo las antraciclinas, ciclofosfamida, cisplatino, busulfan, mitomicina, fluoracilo, citarabina y bleomicina. Algunos agentes quimioterapéuticos, como la bleomicina, inducen EO como un mecanismo para matar células cancerosas (Chen y col., 2007). Muchos agentes quimioterapéuticos actúan exclusivamente a través de la producción de ERO y la inducción de la apoptosis. Estos agentes incluyen las antraciclinas (por ejemplo: doxorubicina), complejos que contienen platino (por ejemplo: cisplatino, carboplatino), agentes alquilantes (por ejemplo: ciclofosfamida, ifosfamida) y antibióticos citotóxicos (por ejemplo: bleomicina) (Lawenda y col., 2008).

Dentro de las actividades principales de las antraciclinas, entre ellas la doxorubicina y daunorrubicina, además de bortezomib, procarbazona y etopósido se encuentra la generación de radicales libres a través de la peroxidación de

lípidos. El citocromo P450 reductasa (presente en la membrana del núcleo de la célula) cataliza la reducción de algunas antraciclinas a radicales libres de semiquinona y estos en su momento reducen la molécula de O_2 produciendo iones superóxido y H_2O_2 , el cual media la escisión de la banda de ADN. La evidencia sugiere que incrementar los niveles de H_2O_2 en las células cancerosas al utilizar agentes prooxidantes puede ser una estrategia terapéutica importante (López-Lázaro, 2010). Los tejidos con una amplia actividad de la SOD son protegidos, pero tanto los tumores como el corazón generalmente son bajos en SOD (Rivera, 2002). Sin embargo, las antraciclinas, también inducen EO en tejidos que no son objetivos y así conducen a un “daño del tejido normal”. Aunque la quimioterapia mejora los índices de supervivencia de los pacientes con cáncer, el daño mediado por EO de los tejidos normales es un efecto secundario significativo y disminuye la calidad de vida de los pacientes (Chen y col., 2007). La nefrotoxicidad, ototoxicidad y neuropatía periférica son producidas frecuentemente por cisplatino y otras quimioterapias basadas en complejos de platino. La toxicidad hematológica de las drogas antimetabólicas se manifiesta particular y drásticamente por leucopenia y trombocitopenia y las sustancias alquilantes actúan sobre la población de células madre (Fuchs-Tarlovsky, 2013).

Los mecanismos de acción no selectivos y el resultado de los bajos índices terapéuticos de estos agentes anti cancerosos significa que una alta incidencia de toxicidades potencialmente severas deben ser toleradas para administrar dosis efectivas. Las toxicidades agudas comunes a muchas de las drogas anticancerosas incluyen la mielosupresión, náusea y vómito, mucositis orointestinal, reacciones alérgicas y cutáneas entre otras, las cuales ocurren a lo largo de horas o semanas de la administración de una dosis y son usualmente reversibles. Muchas drogas también tienen toxicidades únicas que afectan órganos o tejidos específicos, como la cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas, neuropatía periférica a partir de vincristina y la coagulopatía asociada a L-asparaginasa entre otras (Pizzo y Poplack, 2002).

2.3.1 Efectos de la Quimioterapia sobre el Estado Nutricio

Los procesos malignos pueden inducir diversos cambios adversos sobre la condición nutricional. La comprensión de estos cambios proporciona las bases para valorar sus causas y planear y brindar el apoyo cuando esté indicado. Entre los problemas nutricionales relacionados con la presencia de enfermedad neoplásica se encuentra la anorexia con pérdida ponderal progresiva y nutrición deficiente. Entre otras alteraciones se pueden mencionar los cambios en la percepción del sabor que disminuyen o alteran el consumo de alimentos, alteraciones del metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, incremento del gasto energético a pesar de la pérdida ponderal. Se observa también una alteración en la ingestión de alimentos, mala-absorción intestinal, anemia ya sea por pérdida crónica de sangre en algunos tumores y/o por supresión de la médula ósea. Se pueden presentar problemas de líquidos y electrolitos por vómito persistente o por pérdidas enterales de líquidos, como en el caso de la diarrea (Shils, 2002).

En el paciente con cáncer, la pérdida de peso es multifactorial. Entre los factores más importantes están los efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia, la propia anorexia, la mucositis, la disfagia, las náuseas, el vómito, la diarrea, la enteritis, las ulceraciones, la xerostomía y la insuficiencia hepática. La caquexia es un síndrome complejo que se caracteriza por pérdida de peso, anorexia y astenia, con alteraciones metabólicas irreversibles que conducen a la inanición y a la muerte (Robles y Ochoa, 1995). La caquexia está asociada con condiciones inflamatorias o neoplásicas que evocan una respuesta de fase aguda y la alimentación no revierte los cambios de macronutrientes (Kotler, 2000). La excesiva elaboración de citocinas proinflamatorias tales como interleucina-1 (IL-1), IL-2, interferon- γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es probablemente la causa más común de caquexia observada en pacientes agudamente enfermos. Las citocinas activan el factor de transcripción nuclear κB , lo cual resulta en una síntesis disminuida de proteína muscular (Morley y col., 2006). Además, la respuesta de fase aguda tiene implicaciones nutricionales ya que es intensamente

energética, con altos índices de síntesis proteica hepática y requiere de grandes cantidades de aminoácidos esenciales. La necesidad de estos aminoácidos esenciales conduce a la pérdida de músculo esquelético. El hipermetabolismo, definido como una elevación en el gasto energético en reposo (GER), también es una característica cardinal de la caquexia (Kotler, 2000). Finalmente, la producción de citocinas en la enfermedad maligna aumenta la liberación del factor corticotrófico, un potente agente anoréxico y, conjuntamente con las prostaglandinas, suprime la producción del agente orexigénico neuropéptido Y (Morley y col., 2006).

En cuanto al metabolismo de carbohidratos, algunas de las anomalías que se presentan son la intolerancia a la glucosa, la cual puede ser leve en las etapas iniciales e incrementarse junto con la carga tumoral, así como resistencia a la insulina. Igualmente se puede observar un incremento de la tasa de producción de glucosa endógena. Por su parte, respecto al metabolismo de los lípidos, las anomalías que se relacionan con cáncer avanzado son un incremento en la lipólisis y ácidos grasos, disminución de lipogénesis, hiperlipidemia y muchos informes indican que la mayor porción de pérdida ponderal en pacientes con cáncer puede deberse a agotamiento excesivo de grasa corporal (Shils, 2002).

Las tasas de recambio corporal, de síntesis y de catabolismo de proteínas musculares se incrementan con el avance de la enfermedad y su expresión clínica de pérdida ponderal. Aumenta la síntesis de proteínas en el hígado y disminuye la síntesis en el músculo, además de que hay una degradación persistente de proteínas musculares. Los pacientes con cáncer y pérdida de peso grave han mostrado una disminución importante del porcentaje de masa corporal magra, en tanto que el porcentaje de masa magra corporal no muscular (proteínas viscerales) se elevó de manera notable (Shils, 2002). La hipoalbuminemia se presenta hasta en 80% de los enfermos con cáncer y guarda relación con la diseminación tumoral (Robles y Ochoa, 1995).

Con relación a la quimioterapia, la gravedad y la manifestación de estos efectos colaterales relacionados con la nutrición dependen del agente específico, las dosis, la duración del tratamiento y la susceptibilidad individual. La náusea y el vómito se encuentran entre los efectos colaterales más comunes de la quimioterapia. Otro efecto usual sobre la condición nutricional es el balance nitrogenado negativo a pesar de la persistencia del aporte nutricional (Shils, 2002).

2.3.2 Relación entre Antioxidantes y Quimioterapia

En la actualidad, el papel de los AO y la forma como estos impactan en el estado nutricional de las personas con cáncer, así como su efecto tanto en la quimioterapia como radioterapia, continúa siendo controversial. Sin embargo los efectos benéficos de frutas y vegetales tanto para gente sana y sobrevivientes del cáncer ha sido asociado con la presencia de varios micronutrientes AO, que incluyen Vitamina E, Vitamina C, β -Caroteno y otros carotenoides, fitoquímicos con propiedades AO que incluyen algunos flavonoides, polifenoles, tocoles y triterpenos; igualmente el elemento traza selenio que tiene un papel importante en las defensas AO (Norman y col., 2003; Lawenda y col., 2008).

El uso de los AO no es parte del tratamiento convencional del cáncer, y por lo tanto este es considerado como medicina complementaria o alternativa (Kennedy y col., 2004). Antes de tomar cualquier suplemento, los pacientes deberían discutir el tema con sus médicos porque las interacciones dietéticas con el tratamiento pueden afectar el resultado de la terapia. De especial inquietud son los suplementos con propiedades AO. Se ha revisado el papel de los AO en el proceso de cualquier tipo de cáncer y el uso de suplementos dietéticos durante el tratamiento sigue siendo controversial, de aquí la importancia de evaluar ante todo lo concerniente con las interacciones entre los suplementos de AO durante la quimioterapia más que con sus posibles actividades quimiopreventivas antes del tratamiento (Salganik, 2001; Norman y col., 2003).

Existen dos opiniones opuestas sobre el uso de AO en la terapia del cáncer. Una hipótesis propuesta por Prasad y col. (1999), en la cual los suplementos de AO

múltiples junto con modificaciones de la dieta y del estilo de vida pueden mejorar la eficacia de terapias estándares y experimentales del cáncer así como mejorar la calidad de vida al reducir o prevenir los efectos secundarios. Por otro lado el argumento contra el uso de suplementos AO durante la quimioterapia, ante la evidencia que el rompimiento apoptótico de las células tumorales es aumentado selectivamente por la presencia de ERO dentro del tejido y así este proceso será disminuido lentamente por una dieta alta de AO (Salganik, 2001). Se debe recordar también que los llamados nutrientes AO bajo ciertas circunstancias pueden actuar como prooxidantes (Norman y col., 2003).

Teóricamente, los AO pueden ejercer sus efectos sobre todos los tejidos en algún grado, protegiendo así a las células tumorales tanto como a las células sanas, reduciendo así la efectividad de la terapia citotóxica oncológica, y algunos datos clínicos sugieren que los pacientes con cáncer que usan suplementos AO durante la radiación o quimioterapia tienen una menor sobrevivencia que aquéllos quiénes no los usan (D'Andrea, 2005; Lawenda y col., 2008). En conjunto, en este momento, el amplio número de ensayos nutricionales de intervención que utilizan los antioxidantes β -caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio no han mostrado su eficacia en la prevención del cáncer gastrointestinal ni en alargar la mortalidad (Watson, 2013). Bjelakovic y col. (2007) no encontraron evidencia convincente en cuanto a que los suplementos antioxidantes tengan efectos benéficos sobre la mortalidad. Aún más, β -caroteno, vitamina A y vitamina E parecen aumentar el riesgo de muerte. Son necesarios estudios experimentales aleatorios a futuro para establecer los efectos de la vitamina C y el selenio.

Por otro lado, a favor de la suplementación con AO se encuentran estudios que han mostrado resultados en relación a la calidad de vida de los pacientes. En pacientes con cáncer cervical que recibieron β -caroteno, vitamina C, vitamina E y selenio durante el tratamiento con cisplatino y radioterapia, la administración de AO fue capaz de reducir el EO particularmente con respecto a niveles de proteínas y mantener los niveles de hemoglobina por arriba de 12 g/dL, situación que llevó a una mejor calidad de vida en las pacientes suplementadas (Fuchs y col., 2011).

Aunque no es claro aún o en que casos específicos el consumo de antioxidantes interfiere quizás en el tratamiento con quimioterapia o radioterapia, es recomendable aplicar el principio cauteloso y aconsejar a los pacientes con cáncer evitar los suplementos dietarios con antioxidantes durante el tratamiento, hasta que estudios más extensos muestren una mayor claridad. Por tanto, en ausencia de una evidencia definitiva, la American Cancer Society y la mayoría de las guías de nutrición aconsejan tener precaución, sugiriendo que los pacientes con cáncer obtengan antioxidantes a partir de fuentes alimentarias en vez de ingerirlos mediante suplementos en la dieta. La ACS afirma que es prudente para los sobrevivientes de cáncer que reciben quimioterapia o radiación se limiten a usar suplementos únicamente si existen deficiencias y evitar los suplementos dietéticos que excedan el 100% de la recomendación diaria de vitaminas antioxidantes (Cassileth y Yarett, 2012).

III. JUSTIFICACION

El aporte de antioxidantes (AO) exógenos depende, en primer lugar, de la dieta del individuo y en segundo lugar de la suplementación, si ésta existe. El papel que ejercen los AO durante el desarrollo y tratamiento del cáncer es actualmente controversial ya que existen evidencias que un aporte inadecuado, principalmente excesivo, de AO puede interferir con el tratamiento quimioterapéutico resultando en una resistencia al mismo. En México, la dieta provee de una cantidad importante de algunos AO y además los pacientes tienen acceso a suplementos de forma indiscriminada. Lo anterior puede llevar a un aporte abundante de ciertos AO que podrían interferir con el tratamiento. Entre las estrategias para eliminar las células cancerígenas se encuentra el aumento de EO local, a nivel citotóxico, pero que puede tener un impacto a nivel sistémico. En este sentido, la presencia de AO puede interferir con el efecto de la quimioterapia disminuyendo el EO y protegiendo a las células cancerígenas del daño.

Debido a lo anterior, resulta necesario continuar con estudios que permitan conocer la relación que guardan los AO de la dieta o suplementos y el cáncer así como su efecto sobre la quimioterapia.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar material bibliográfico e instrumentos de trabajo que permitan el estudio del efecto de AO dietarios o suplementados en pacientes con cáncer recibiendo quimioterapia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de AO en cáncer.
- II. Elaborar un protocolo de estudio sobre el estado nutricional, niveles de AO circulantes y EO de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer y su seguimiento hasta alcanzar la remisión.
- III. Elaborar un cuestionario de frecuencia de alimentos y formato para recordatorio de 24 horas que permitan estimar la cantidad de AO aportados por la dieta y suplementos.

V. MATERIALES Y METODOS

5.1 Aspectos éticos y operatividad de variables.

El presente estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo para los pacientes de acuerdo a la clasificación de los riesgos establecido en el Artículo 17 inciso II del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1986). Se trata de un estudio prospectivo en el que se lleva a cabo la aplicación de procedimientos comunes en exámenes físicos como son las mediciones antropométricas así como la extracción de sangre por punción venosa. Se recomienda que la toma de las dos muestras de sangre necesarias, al inicio del estudio y al término del tiempo de observación, se realicen de forma simultánea a la toma de muestras programadas para la evaluación de rutina de los pacientes, requiriéndose de 8 mL de sangre en cada toma.

Este trabajo de investigación está sujeto a la aprobación del comité de evaluación ética del departamento de enseñanza e investigación del hospital en que se lleve a cabo. De igual manera se siguen los lineamientos del Tratado de Helsinki (OMS, 2001) así como la Ley General de Salud (1984) en materia de investigación para la salud. Debe asegurarse en todo momento un trato digno y respetuoso al paciente, con resguardo de su privacidad, mantener la confidencialidad de la información del paciente, proteger su integridad y no interferir en algún momento con su tratamiento. Además de la importancia de trabajar de manera coordinada y bajo la supervisión del médico tratante.

De acuerdo a la normatividad establecida, la participación en el estudio debe ser voluntaria e informada, de tratarse de menores de edad deberán consentir junto con su madre y/o padre o tutor como representante legal, quiénes a su vez deben recibir la información general del estudio, en qué consiste éste, cuál es su objetivo y justificación, los procedimientos que se llevarán a cabo, en qué consiste su participación, las molestias y riesgos esperados, así como la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que

esto afectara su atención médica y tratamiento. En el Cuadro 4 se muestran las variables de estudio propuestas.

Cuadro 4. Operatividad de variables

Variable	Tipo de variable	Unidad de medición	
APORTE DE ANTIOXIDANTES	Continua Independiente	µg/mL	
NIVELES SERICOS DE AO			
a) Vitamina E	Continuas Dependientes	µg/dL	
b) Vitamina C		µg/dL	
c) Zinc		ppm	
d) Selenio		ppm	
e) Hierro		ppm	
f) Cobre		ppm	
ESTADO OXIDATIVO			
a) TBARS	Continuas Dependientes	MDA (µM)	
b) SOD		(U/mL)	
c) CAT		(nmol/min/mL)	
REMISION DE LA LEUCEMIA	Categórica (dicotómica) dependiente	1. SI 2. NO	
VARIABLES CONFUSORAS			
ESTADO NUTRICIO			
a) PESO	Continuas	Kilogramos (Kg)	
b) LONGITUD / TALLA		Centímetros (cm)	
c) CMB		Centímetros (cm)	
d) COMPOSICION CORPORAL		BIE	
e) VALORACION GLOBAL SUBJETIVA	Categórica (Cualitativa) dependiente	A) Adecuado estado nutricional B) Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada C) Desnutrición severa	
PARAMETROS BIOQUIMICOS			
a) Glucosa	Continuas Dependientes	mg/dL	
b) Albúmina		g/dL	
c) Proteínas totales		g/dL	
d) Hemoglobina		g/dL	
e) Hematocrito		%	
PERFIL DE LIPIDOS			
a) Colesterol total		mg/dL	
b) LDL		mg/dL	
c) HDL		mg/dL	
d) Triglicéridos		mg/dL	

SEXO	Categoría dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
EDAD	Continua	
Administración de suplementos	Categoría dicotómica	1. SI 2. NO
Variación en la administración de QT	Categoría dicotómica	1. Si recibió dosis completas 2. No las recibió
Estado de ayuno (toma de muestra)	Categoría dicotómica	1. SI 2. NO

5.2 Establecimiento de la colaboración con el hospital.

El protocolo de trabajo requiere que exista previamente un convenio de colaboración específico entre la institución académica y la institución de salud. Para ello se deben seguir los siguientes pasos:

1. Establecer contacto con el médico interesado en colaborar en la investigación.
2. Ajustar los procedimientos clínicos y operativos de mutuo acuerdo.
3. Asegurar los recursos económicos para llevar a cabo el estudio.
4. Conformar al equipo de trabajo y establecer los fluxogramas operativos.
5. Entregar a las instancias correspondientes de ambas instituciones los protocolos para sus registros y aprobaciones por los comités de ética correspondientes.
6. Firmar el convenio de colaboración.

5.3 Recolección de datos.

Con el fin de identificar los pacientes candidatos a incorporarse al estudio así como su seguimiento, evaluación clínica, progreso de la quimioterapia e identificación de complicaciones y efectos adversos de la misma, debe trabajarse en coordinación con el equipo médico a cargo del paciente.

En primer lugar se debe establecer el contacto con el paciente o con sus padres en caso de ser menor de edad, informándoles personalmente en qué consistirá el estudio, la forma en que se trabajará y explicarles el proceso para registrar la

información (Anexo 1). Finalmente, a través de la carta de consentimiento informado, obtener su autorización para incluir al menor en el estudio (Anexo 2). Todo el proceso debe atender los lineamientos éticos, y contar con la previa aprobación del comité de investigación y ética del hospital.

Durante la evaluación inicial se llevará a cabo el registro de los datos generales del paciente, completando la información con el expediente clínico, el diagnóstico preciso así como el esquema de quimioterapia al que se someterá. Se aplicará el primer cuestionario de frecuencia de alimentos al paciente o al tutor del menor, (junto con el menor si esto es posible) para que la información sea más completa. Los pacientes adolescentes podrán responder el cuestionario por ellos mismos. En el transcurso de la primera semana se aplicarán tres recordatorios de 24 horas para completar la información del aporte de antioxidantes a través de la dieta.

Las muestras sanguíneas iniciales requeridas para evaluar los diferentes parámetros de antioxidantes circulantes y el resto de marcadores bioquímicos se tomarán de forma coordinada, aprovechando el momento en que se realice la toma muestras durante el proceso diagnóstico. Se aprovecharán las tomas de rutina dentro del proceso de evaluación a fin de evitar dentro de lo posible una intervención extra con otra toma de muestra y causar la menor cantidad de molestias posibles al paciente. Las mediciones antropométricas y la medición de la impedancia bioeléctrica se realizarán de manera programada, aprovechando la asistencia del paciente a consulta y/o aplicación de la quimioterapia y su evaluación clínica.

Una vez completada la fase inicial se dará seguimiento a los pacientes a través del historial clínico, llevando un registro de la administración de la quimioterapia durante la fase de inducción y su evolución clínica. Al término de esta fase y una vez que haya alcanzado la primera remisión se procederá a evaluar nuevamente a los pacientes. Se aplicará nuevamente el cuestionario de frecuencia de alimentos, así como los tres recordatorios de 24 horas. Se llevará a cabo la medición antropométrica y de la impedancia bioeléctrica y se tomará una segunda muestra

sanguínea simultáneamente a una toma de muestra en su evaluación de rutina.

Como parte del estudio se llevará un expediente de cada uno de los participantes con el registro de los datos, resultados de pruebas bioquímicas, mediciones antropométricas, formatos de cuestionarios de alimentos y su interpretación, su evolución clínica y los efectos secundarios al tratamiento, presencia y tipos de complicaciones así como los medicamentos aplicados (Anexo 3).

5.4 Prueba piloto.

Previo al inicio del estudio, se realizará una prueba piloto con la aplicación del cuestionario de frecuencia de los alimentos en una muestra con características similares a la de nuestro de estudio. El objetivo de esta prueba piloto es la realización de las modificaciones en el contenido, redacción y número de preguntas al cuestionario así como su validación para ser utilizado en el estudio. Igualmente se estandarizarán las técnicas analíticas necesarias.

5.5 Plan de análisis.

5.5.1 Evaluación de la dieta

Los datos sobre la ingestión dietética se evaluarán obteniendo información retrospectiva por medio del cuestionario de frecuencia de alimentos (CFA) semicuantitativo con la finalidad de estimar la ingestión de macro y micro nutrimentos con énfasis en AO exógenos y aquellos con capacidad oxidativa (Anexo 4). Además del CFA aplicado a la madre y/o al niño (Kennedy y col., 2004; Jaime-Pérez y col., 2008), se incluyen tres recordatorios de alimentos de 24 horas (Rohor y col., 2006) (Anexo 5), utilizados en forma conjunta con el CFA para evaluar los consumos, tanto de la dieta y a través del uso de suplementos (Kennedy y col., 2004). Se registrará también en este cuestionario información sobre las características generales de la alimentación así como la presencia o ausencia de síntomas que puedan afectar la ingestión de alimentos y se

investigará también sobre el consumo de suplementos en general y/o que contengan cualquier antioxidante.

En la elaboración de este trabajo se ha diseñado un CFA semicuantitativo enfocado al aporte de AO, en especial vitaminas C, E y carotenoides, además de minerales tales como el hierro, zinc y selenio. Se hizo una selección de alimentos con alto contenido en estos nutrimentos y tomando como base al cuestionario realizado en el National Institutes of Health (NIH) y el cuestionario de Hábitos Alimentarios de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), tanto en frecuencias como en cantidades. El cuestionario está estructurado en 12 grupos de alimentos y consta de 95 preguntas. También se diseñó y elaboró un formato de hoja de registro de respuestas del cuestionario para facilitar la captura y posterior vaciado de la información en la base de datos.

El recordatorio de 24 horas será completado mediante los formatos para registrar el consumo de alimentos durante dos días entre semana (de lunes a viernes) y otro día del fin de semana (sábado o domingo), puesto que los recordatorios seriados pueden estimar la ingesta habitual del paciente.

5.5.2. Evaluación del estado nutricional.

En el presente apartado se detalla el protocolo para la valoración del estado nutricional considerando pacientes menores de edad de forma que los procedimientos podrían cambiar de acuerdo al caso. En la práctica clínica, la utilización de parámetros antropométricos para la evaluación pediátrica considera la medición de dos tipos de parámetros antropométricos (Castillo y Orea, 2009):

- a) De crecimiento: el peso, longitud/estatura dependiendo de su edad, las circunferencias y perímetros.
- b) De composición corporal.

Es sabido que en niños en edad escolar, el peso y la talla son los principales indicadores del estado de nutrición. En cada evaluación se realizará la medición

del peso y de la longitud o estatura. Para el registro del peso en los niños mayores a 36 meses, en una báscula de precisión calibrada, que permite una lectura mínima de 100 grs, midiéndose en tres ocasiones para determinar el promedio de la medición, el cual se registrará. Para la longitud en niños menores a 2 años se utilizará un antropómetro o infantómetro, para niños mayores de 2 años la talla se medirá con estadímetro, leyéndose al 0.5 cm. más cercano a la cabeza. Con estos registros se realizará un análisis del peso para la talla (P/T), talla para la edad (T/E) y del índice de masa corporal (IMC) para inferir un diagnóstico más profundo. Se utilizará como referencia los patrones internacionales de crecimiento, desarrollados y publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los niños de 0-5 años y para la edad de 5 a 19 años (OMS, 2006 y 2007).

La medición de la circunferencia media del brazo (CMB) (una medida de la masa corporal magra) y el pliegue tricípital (una medida de masa corporal grasa), pueden ser realizadas de forma precisa y fidedigna, aún en el entorno de los países en desarrollo (Sala y col., 2004). La CMB puede reflejar tanto una reducción en la masa muscular o en el tejido subcutáneo, o ambos, sin embargo en países subdesarrollados, donde la cantidad de grasa subcutánea es frecuentemente pequeña, los cambios en la CMB son particularmente útiles en el diagnóstico de desnutrición proteico-energética. Su medición se realizará con una cinta métrica de fibra de vidrio, flexible, estando el paciente de pie, con el brazo del lado no dominante extendido, midiéndose en el punto medio entre el hombro (acromion) y el codo (olecranon) (Gibson, 2005).

Para completar el análisis de la composición corporal se medirá la bioimpedancia eléctrica (Z) por medio de un equipo OMRON de baja frecuencia o RJL System de unifrecuencia (equipo tetrapolar, de cuatro electrodos) el cual es accesible y de fácil aplicación. Es una técnica no invasiva; realizarla toma solo unos minutos y no requiere cooperación activa del paciente, por lo que es una excelente opción para utilizarla en niños. La técnica se basa en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como conductores de corriente eléctrica dependiendo de su composición. La aplicación de una corriente eléctrica alterna constante (800 μ A) y

de baja intensidad (50 kHz) produce oposición o resistencia (R) o impedancia de los tejidos dependiente de la frecuencia del flujo de dicha corriente. A partir de los valores de resistencia y reactancia (X_c) se sustituyen fórmulas de predicción para estimar el agua corporal total (ACT), la masa libre de grasa (MLG) y la masa grasa (MG) (Castilo y Orea, 2009).

Finalmente se recomienda realizar una Valoración Global Subjetiva (VGS) por medio de la cual se estima el estado nutricional del paciente a través de la historia clínica y la exploración física. Como parte de la historia clínica realizada a cada paciente se evaluará la variación y evolución del peso, la ingestión dietética, al momento del diagnóstico y la relación que hay con la ingesta habitual; cambios en la dieta durante la aplicación del tratamiento, síntomas que interfieran con la ingestión dietética así como una evaluación de su capacidad funcional. En el examen físico se evaluará la pérdida de grasa subcutánea, musculatura y presencia de edema. Con la información obtenida se puede clasificar a los pacientes en 3 grupos:

- A) Pacientes con un adecuado estado nutricional
- B) Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada
- C) Desnutrición severa

Este test ha sido validado en diferentes patologías y una de las modificaciones hechas a la VGS inicial, la cual puede ser utilizada en pacientes con cáncer, es la realizada por Ottery en 1996, en la que se incluye información adicional sobre síntomas característicos que pueden presentarse en el paciente oncológico (ANEXO 6). En la escala utilizada para la VGS se cuantifica el grado de impacto sobre el estado nutricional o el riesgo de desnutrición, considerando las instrucciones específicas para la asignación de la escala de acuerdo a diferentes puntuaciones (Gómez Candela, 2004).

El diagnóstico nutricional permitirá, además de contar con un mayor conocimiento del estado de los pacientes, caracterizar a la población de estudio y elaborar un análisis descriptivo de la misma. Además de considerar el estado nutricional como

una variable confusora, los datos obtenidos son importantes para completar la valoración clínica de los pacientes en cada una de las etapas del estudio.

5.5.3 Determinación de marcadores bioquímicos

a) Dentro de los indicadores bioquímicos para el estado nutricional se determinará albúmina y/o proteína total. La albúmina es un indicador de mala nutrición o semi-inanición que se puede observar en procesos neoplásicos (Gibson, 2005). Su determinación se realizará por medio del método colorimétrico en una muestra de suero o plasma heparinizado considerando los valores normales en el rango de 3.5 a 5 g/dl. La concentración sérica de la proteína total (PT), se medirá por medios colorimétricos; básicamente refleja la concentración de la albúmina (50-60% de las PT). Éstas se consideran marcadores del estado de la proteína visceral (Mahan y Escott-Stump, 2009).

b) La Biometría Hemática (BH), que forma parte del control de rutina en los pacientes con procesos hematológicos neoplásicos, es de utilidad para evaluar los niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito y su relación con la concentración de hierro plasmático, para determinar la presencia y el grado de anemia en estos pacientes. La concentración de Hb de la sangre total se determinará usando un método colorimétrico específico y los resultados serán comparados con los valores de referencia de acuerdo a la edad y sexo de los niños.

c) Se determinará la glucosa sérica ya que sus niveles proporcionan información sobre el metabolismo de los carbohidratos, el cual se puede ver alterado en los procesos neoplásicos, además del perfil de lípidos (Colesterol total, LDL, HDL y Triglicéridos) puesto que también durante la quimioterapia se observan anomalías en su metabolismo (hiperlipidemias).

d) La determinación de minerales séricos (zinc, selenio, hierro y cobre) se realizará por espectrofotometría de absorción atómica en un espectrómetro Perkin Elmer Modelo Analyst 7000.

e) Marcadores de EO y defensa antioxidante. Los marcadores de EO se pueden determinar mediante pruebas directas o indirectas.

La medición directa de hidroperóxidos es la opción obvia utilizada como indicador de EO. Se evaluará por medio de la determinación de productos de lipoperoxidación resultado de la formación de hidroperóxidos altamente reactivos e inestables de ambos lípidos saturados e insaturados, siendo cuantificada al medir el malondialdehído (MDA). Al ser este un producto que normalmente ocurre durante la peroxidación lipídica, la medición de Sustancias Reactivas al Acido Tiobarbitúrico (TBARS) es un método bien establecido para explorar y monitorear la peroxidación lipídica. La determinación en suero se realizará mediante un kit comercial (TBARS Assay Kit, Catálogo No. 10009055, Cayman Chemical) medido en unidades de MDA (μM).

Las enzimas de defensa antioxidante evaluadas son las enzimas superóxidodismutasa (SOD) y catalasa (CAT). La SOD cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. La CAT es una enzima involucrada en la detoxificación de H_2O_2 . La enzima tiene una actividad catalítica al descomponer $2\text{H}_2\text{O}_2$ en O_2 y $2\text{H}_2\text{O}$. También tiene una actividad peroxidica al oxidar tóxicos como formaldehído, ácido fórmico, fenoles, alcoholes de bajo peso molecular (como donadores de electrones). Su determinación se llevará a cabo en suero mediante un kit comercial (SOD Assay Kit Catálogo No. 706002 y Catalasa Assay Kit Catálogo No. 707002, Cayman Chemical) y las unidades de medición son en U/mL para la SOD y en nmol/min/mL para la CAT.

Adicionalmente se evaluarán los niveles séricos de vitaminas E y C. El método analítico para la cuantificación de las vitaminas en suero humano se realizará por cromatografía de líquidos de alta resolución mediante fase reversa (HPLC). Las unidades de medición para estas vitaminas se consideran en $\mu\text{g/mL}$.

5.6 Análisis estadístico

Se propone realizar un análisis mediante estadística descriptiva de la muestra (media, mediana, desviación y error estándar) tanto de sus características antropométricas como bioquímicas.

La relación entre el aporte de AO a partir del cuestionario de frecuencias y su concentración sérica se analizará por medio de regresión lineal.

La variabilidad en cada paciente se analizará por medio del test de la *t* de Student para datos apareados, al realizarse mediciones repetidas en un mismo individuo en los dos tiempos del estudio (muestras o variables relacionadas).

Para determinar la relación de una variable con las diferentes variables confusoras se realizará un análisis de covarianza.

Se analizará la validez de la hipótesis sobre el efecto del aporte de AO en el tratamiento al alcance de la remisión por medio de Chi cuadrada (X^2).

El análisis estadístico de los datos se llevará a cabo en el programa SPSS v.18.

VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente el papel que ejercen los AO exógenos, principalmente en forma de suplementos en pacientes con cáncer, continúa en debate y como consecuencia han surgido diversas corrientes tanto a favor como en contra de su administración durante el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Algunos resultados muestran que los AO generan mayor tolerancia al tratamiento debido a la disminución de los efectos adversos secundarios a los medicamentos utilizados y en consecuencia una mejor adherencia a la quimioterapia a mediano y largo plazo. De igual manera se ha reportado una mejor calidad de vida en los pacientes con cáncer que reciben suplementación con AO.

Por otra parte la balanza se inclina a demostrar que los AO alteran la eficacia de la quimioterapia debido principalmente al bloqueo de las ERO que muchos agentes quimioterapéuticos producen y que resultan en un incremento de los mecanismos apoptóticos dirigidos a la eliminación de las células cancerosas, proceso que se vería afectado ante un incremento de la defensa antioxidante.

El protocolo presentado pretende aportar herramientas metodológicas para el estudio de la relación entre el aporte de AO exógenos, a través de la dieta y/o suplementos, y la respuesta a la quimioterapia en pacientes de reciente diagnóstico. El trabajo se basó en niños con leucemia linfoblástica aguda ya que es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia y el esquema de tratamiento para alcanzar la remisión es de mediano plazo sin embargo, podría ser ajustado a cualquier tipo de cáncer, edad del paciente y esquema de tratamiento.

Es importante mencionar que dicho protocolo fue presentado, revisado y aprobado por el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" en San Luis Potosí, por lo que se registró ante el comité de investigación y ética (Anexo 7). Sin embargo, no se contó con los recursos físicos y humanos por parte de dicha institución para llevarlo a cabo y no fue posible su ejecución. Es primordial la participación de diversas instituciones que apoyen este tipo de proyectos en los cuáles deben involucrarse no sólo investigadores e instituciones educativas, sino que las

instituciones del sector salud deben mostrar una mayor apertura y dar cabida a este tipo de estudios clínicos. La vinculación entre la academia y los sectores públicos o privados de servicios en salud es necesaria para desarrollar estrategias de éxito en la prevención, diagnóstico o tratamiento de padecimientos como el cáncer y en beneficio de la sociedad.

No obstante lo anterior, el trabajo realizado queda plasmado en el presente documento y en un artículo de divulgación científica (Anexo 8) con la intención de que puedan ser aprovechados en el futuro.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad R, Tripathi AK, Tripathi P, Singh R, Singh S, Singh RK. 2008. Oxidative Stress and antioxidant status in patients with chronic myeloid leukemia. *Ind J of Clin Biochem.* 23(4):328-333
- Albright CD, Salganik RI, Craciunescu CN, Mar MH, Zeisel, SH. 2003. Mitochondrial and microsomal derived reactive oxygen species mediate apoptosis induced by transforming growth factor-beta1 in immortalized rat hepatocytes. *J Cell Biochem.* 89:254-262
- Albright CD, Salganik RI, Van Dyke T. 2004. Dietary Depletion of Vitamin E and Vitamin A Inhibits Mammary Tumor Growth and Metastasis in Transgenic Mice. *J. Nutr.* 134:1139–1144
- Base de datos de cáncer 2007-2008. Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia-CeNSIA. Consultado en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/descargas/principales_tipos_cancer_2007_2008.pdf. Última consulta 16 de noviembre de 2013.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Glud L, Simonetti R, Glud C. 2007. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297:842-857
- Casciato Dennis A, Lowitz Barry B. 2001. *Oncología clínica*. Marban Libros, S.L. 4a. Edición. Madrid, España. pp 19-21, 55-57, 65-66, 69-70, 74, 77, 79-80,80-83, 509-511
- Castillo L, Orea A. 2009. *Obesidad en Pediatría*. Intersistemas Editores. 1ª. Edición. México, D.F. pp11, 13-15, 23, 29. 122
- Cassileth B, Yarett I. 2012. Antioxidant Supplementation in Patients with Cancer: Is It Safe and Effective? *The ASCO Post.* 3(15) Disponible en: <http://www.ascopost.com/issues/october-15-2012/antioxidant-supplementation-in-patients-with-cancer-is-it-safe-and-effective.aspx>
- Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. 2007. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv.* 7(3):147-56

- D'Andrea GM. 2005. Use of Antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin.* 55:319–321
- Devi GS, Prasad MH, Saraswathi I, Raghu D, Rao Dn, Reddy PP. 2000. Free radical antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemia. *Clin Chim Acta.* 293:54-62
- Evan GI, Vousden KH. 2001. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature.* 411:342-348
- Fruehauf JP, Meyskens FL. 2007. Reactive Oxygen Species: A breath of Life or Death? *Clin Cancer Res.* 13(3):789-94
- Fuchs-Tarlovsky V. 2013. Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition.* 29(1):15-21
- Fuchs-Tarlovsky V, Bejarano M, Gutiérrez G, Casillas MA, López JC, Caballos GM. 2011. Effect of antioxidant supplementation on oxidative stress and quality of life in cervical cancer. *Nutr Hosp.* 26:819-26
- García-Gasca T, Martínez Dávila I, Reyes P, Mejía C. 2009. Apoptosis: The role of free radicals in physiological and pathological states. *Pro-Oxidant Reactions: Physiological and Pathological Implications.* Mauricio Díaz–Muñoz and Abel Santamaría del Angel (eds.) Research Signpost. Kerala, India. pp 85-104
- Genestra M. 2007. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 19(9):1807-1819
- Gibson RS. 2005. *Principles of Nutritional Assessment.* Oxford University Press. 2a. Edición. New York, New York. pp 290,408,412-413
- Green DR, Evan GI. 2002. A matter of life and death. *Cancer cell.* 1(1):19-30
- Gómez Candela C., Sastre A. 2004. Soporte Nutricional en el paciente oncológico. Ed. You&Us, Madrid. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. Cap. 4. pp 49-56, Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf
- Gupte A, Mumper RJ. 2009. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 35:32-46

- Gutiérrez J, Ballinger SW, Darley-USmar VM, Landar A. 2006. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res.* 99:924-932
- Hahn W.C. and Weinberg R.A. 2002. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2, 331–341
- Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell.* 100:57-70
- Herr I, Debatin KM. 2001. Cellular stress response and apoptosis in cancer therapy. *Blood*, 98(9):2603-2614
- http://escuela.med.puc.cl/publ/Boletin/Asma/Images/4_19_1f.gif
- Jaime Pérez JC, González Llano O, Herrera Garza JL, Gutiérrez Aguirre H, Vázquez Garza E y Gómez Almaguer D. 2008. Assessment of Nutritional Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Northern México: a 5 Year Experience. *Pediatr Blood Cancer.* 50:506-508
- Ji Luo, Solimini NL and Elledge SJ. 2009. Principles of cancer therapy: Oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.* 136:823-837
- Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED, Rheingold SR, Blumber J, Kelly KM. 2004. Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr.* 79:1029-1036
- Konigsberg FM. 2008. Radicales libres y estrés oxidativo. *Aplicaciones Médicas. El Manual Moderno.* 1ª. Edición. México, D.F. pp 57, 323-327,347-356
- Kotler Donald P, MD. 2000. Cachexia. *Ann Intern Med.* 133:622-634
- Kroemer G. and Pouyssegur J. 2008. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 13:472–482
- Lanore D, Delprant C. 2004. *Quimioterapia anticancerosa.* Masson Ed. 1ª Edición. Barcelona, España. pp 4-8
- Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. 2008. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy?. *J Natl Cancer Inst.* 100:773-783

- Ley General de Salud. 1984. Título Quinto. Investigación para la salud. Artículo 100. Consultado en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf> Última consulta, 12 de noviembre de 2013.
- López-Lázaro M. 2010. A New View of Carcinogenesis and an Alternative Approach to Cancer Therapy. *Mol Med.* 16:(3-4) 144-153
- Mahan LK, Escott-Stump S. 2009. *Nutrición y Dietoterapia de Krause*. Elsevier Masson. 12ª Ed. Barcelona, España. pp 415, 420, 1229, 1237, 1239
- Morley JE, Thomas DR, and Wilson MM. 2006. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 83:735– 43
- National Institutes of Health (NIH) <http://dceg.cancer.gov/modules/DietHistory.pdf> Última consulta, 12 de mayo de 2011
- NHANES. Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición. <http://appliedresearch.cancer.gov/archive/usualintakes/FFQ.Spanish.June0304.pdf> Última consulta, 20 de noviembre de 2013
- Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF, Rivlin R, Simopoulos A, Wargovich MJ, Weisburger EK y Zeisel SH. 2003. The role of dietary supplements during cancer therapy. *J Nutr.*133:3794S-3799S
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2001. Bulletin of the World Health Organization, 79 (4). World Medical Association Declaration of Helsinki [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2001/issue4/79\(4\)declaration.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2001/issue4/79(4)declaration.pdf) Última consulta, 12 de noviembre de 2013
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2006. Child Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> Última consulta, 3 de junio de 2013
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2007. Growth reference data for 5-19 years. <http://www.who.int/growthref/en/> Última consulta, 3 de junio de 2013
- Pizzo PA, Poplack DG. 2002. Cap. 10. General principles of chemotherapy. En: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 4º Edición. EU.
- Ponder BA. 2001. Cancer genetics. *Nature.* 411: 336-341

- Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, William CC. 1999. High Doses of Multiple Antioxidant Vitamins: Essential Ingredients in Improving the Efficacy of Standard Cancer Therapy. *Journal of the American College of Nutrition*, 18 (1):13–25
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 1986. Título segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I, Artículos 13-22. Capítulo III, Artículos 34-39. Consultado en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Última consulta, 12 de noviembre de 2013
- Rivera Luna Roberto. 2002. *Oncología Pediátrica. Conceptos básicos y clínicos*. Intersistemas Ed. 1ª Edición. México, D.F. pp 42-49, 51, 56, 215, 256-264
- Rigas B, Sun Y. 2008. Induction of oxidative stress a mechanism of action of chemopreventive agents against cancer. *Br J Cancer*. 98:1157-1160
- Robles Gris J, Ochoa F. 1995. *Apoyo nutricio en cáncer*. Mc Graw Hill-Interamericana Editores. 1ª Edición. México, D.F. pp 5-7
- Rohor SU, Fisberg M, Gonzaga L, Dias LMR. 2006. Nutritional assessment and serum zinc and cooper concentration among children with acute lymphocytic leukemia: a longitudinal study. *Sao Paulo Med J*. 124(6):316-20
- Sala A, Pencharz P, Barr RD. 2004. Children, Cancer and Nutrition – A Dynamic Triangle in Review. *Cancer*. 100:677-687
- Salganik RI, Albright CD, Rodgers J, Kim J, Zeisel SH, Sivashinskiy MS, Van Dyke TA. 2000. Dietary antioxidant depletion: enhancement of tumor apoptosis and inhibition of brain tumor growth in transgenic mice. *Carcinogenesis*. 21:909–914
- Salganik RI. 2001. The Benefits and Hazards of Antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J Am Coll Nutr*. 20(5):464S-472S
- Selva Pallares J, Vélez-Ruelas MA. 2006. Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la Leucemia Aguda Mieloblástica en pacientes pediátricos. *Rev Hematol*. 8(Supl 2):S19-S34
- Shils ME. 2002. *Nutrición en Salud y Enfermedad*. Mc Graw Hill-Interamericana Editores. 9ª Edición. Volúmen II. México, DF. pp 1502-1507, 1519

- Skeel RT. 2000. Quimioterapia del cáncer. Marban Libros, SL. 5ª Edición. Madrid, España. pp 3-15, 405-411
- Torroella Kouri M, Villa Treviño S. 1998. Bases genéticas del cáncer. Editores: Instituto Nacional de Cancerología y Fondo de Cultura Económica. 1ª Ed. México D.F. pp11-13, 27-30
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 160(1):1-40
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39(1):44-84
- Watson J. 2013. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastasic cancer. *Open Biol* 3:120144. Disponible en: <http://rsob.royalsocietypublishing.org/content/3/1/120144.full.pdf>
- Zeisel SH. 2004. Antioxidants suppress Apoptosis. *J Nutr.* 134:3179S-3180S
- Zuo XL, Chen JM, Zhou X, Li XZ, Mei GY. 2006. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia. *Biol Trace Elem Res.* 114:41-53

ANEXO 1
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN CLINICA EN NUTRICION

Título del proyecto:

**“Papel del Aporte de Antioxidantes en Cáncer y su Relación con la
Quimioterapia”**

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del paciente: _____

Nombre del padre y/o madre o tutor (Representante Legal)

Se está invitando a su hijo(a), a participar en este estudio de investigación en nutrición. Antes de decidir si participa o no, usted como padre y/o madre del menor de edad debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si desea que su hijo(a) participe, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Este estudio consta de dos fases: la primera se realizará en cuanto se confirme el diagnóstico de leucemia por el médico y previo al inicio del tratamiento establecido, en que se realizarán los procedimientos que se explican a continuación. La segunda fase del estudio consistirá, además de llevar el registro de su evolución y de la administración del tratamiento, en realizar la segunda evaluación de su hijo(a) posterior a 4 semanas de recibir la quimioterapia, con los mismos procedimientos de la fase inicial, por lo que será necesaria su participación en dos ocasiones.

JUSTIFICACION: La administración continua de la quimioterapia, en especial durante las fases iniciales del tratamiento, es fundamental para lograr la remisión completa y su mantenimiento a largo plazo. Por esta razón es importante evaluar los diferentes factores que pueden afectar la tolerancia a la quimioterapia. En la actualidad se estudian diferentes componentes de la dieta sobre el desarrollo del cáncer. Entre estos componentes están los antioxidantes, que se sabe son protectores contra el cáncer en personas sanas pero existen dudas sobre el papel que juegan cuando la enfermedad está en curso y durante su tratamiento. En México, la dieta es rica en algunos antioxidantes y además existen suplementos que también los aportan y que son consumidos regularmente por la población. A través del presente estudio se pretende obtener un mayor conocimiento sobre el papel de los antioxidantes durante el tratamiento del cáncer y así poder contar con recomendaciones que permitan una intervención nutricional oportuna con relación a la ingestión o suplementación de antioxidantes a pacientes con leucemia que están en tratamiento.

Este estudio de investigación tiene como **OBJETIVO** hacer una evaluación del efecto de los antioxidantes sobre la tolerancia a la quimioterapia, en particular en niños con leucemia, evaluación que se realizará antes de iniciar el tratamiento y después de 4 semanas de estarlo recibiendo. Para esto se calculará la cantidad de antioxidantes aportados por la dieta y por los suplementos a través de unos cuestionarios de alimentación y se determinarán compuestos relacionados en sangre. Se evaluará la tolerancia a la quimioterapia tomando en cuenta el estado de nutrición, si presenta o no complicaciones durante el tratamiento, si se logra la administración de las dosis completas de la quimioterapia y si se alcanza un estado de remisión de la enfermedad.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de que acepte formar parte del estudio la participación de su hijo(a) consistirá en lo siguiente:

1. Responder junto con su mamá o persona encargada de su cuidado una encuesta sobre sus hábitos de alimentación y el tipo de alimentos que come regularmente, en una sesión de aproximadamente dos horas de duración. El propósito de estos cuestionarios es evaluar cambios en su alimentación y la cantidad de antioxidantes aportados por la dieta y los suplementos en caso de que los consuma.
2. Se le practicará las mediciones de su peso, estatura, medidas en sus brazos, su espalda y su cintura y se le realizará también un estudio sencillo para evaluar su composición corporal, revisión que se tomará aproximadamente una hora. El propósito es establecer el estado de nutrición que tiene su hijo(a) y como se puede ver afectado durante el tratamiento y por la misma enfermedad.
3. Un procedimiento necesario como parte de la evaluación es tomarle una muestra de sangre en dos ocasiones con la finalidad de conocer los niveles de antioxidantes y otras pruebas relacionadas con su estado de nutrición. La extracción de la sangre se realizará la primera vez al inicio del estudio, antes de que su hijo(a) inicie el tratamiento, y la segunda ocasión después de 4 semanas de estar recibiendo la quimioterapia. En cada ocasión se extraerán 8 mililitros de sangre y la toma de sangre será realizada por personal calificado, utilizando material estéril y adecuado. La muestra se tomará por medio de una punción en alguno de sus brazos y se recolectará la sangre en dos tubos especiales. Este procedimiento tiene un riesgo mínimo que se menciona más adelante.
4. Se le pedirá también que proporcione sus datos generales y a lo largo del estudio se llevará un registro de su evolución clínica y de la administración del tratamiento. Es importante mencionar que ninguno de estos procedimientos interfiere con el tratamiento y la atención médica que su hijo(a) va a recibir.

Con relación a los **RIESGOS** de la investigación asociados al estudio, la aplicación de las encuestas no tiene ningún riesgo y la información que se obtenga es confidencial. Las mediciones corporales que se le van a realizar pueden ocasionarle alguna molestia que puede ser mínima, no causa ningún dolor, solo al medir los pliegues en su brazo y espalda va a sentir un pequeño pellizco y se considera que tiene un riesgo mínimo.

Durante la toma de sangre se puede causar dolor y molestia en el lugar de la punción, y en ocasiones se pueden formar alrededor del mismo un moretón o derrame, lo que se considera un riesgo mínimo. Para evitar este riesgo y causar las menos molestias posibles a su hijo(a) se tomarán las muestras por personal calificado del hospital al momento en el que se le tomen las muestras de sangre necesarias para los exámenes de laboratorio que solicite el médico.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio usted conocerá cuál es el estado de nutrición de su hijo(a) y de forma más específica cuáles son los antioxidantes que consume en sus alimentos. Al final de cada fase se le entregará un diagnóstico nutricional y recomendaciones para continuar con una buena alimentación. Este estudio también permitirá que a través del conocimiento obtenido se puedan iniciar nuevas investigaciones y en un futuro otros pacientes con cáncer puedan beneficiarse con recomendaciones que permitan una orientación nutricional oportuna relacionada con la ingestión o suplementación de antioxidantes.

INFORMACION IMPORTANTE:

- El estudio no interfiere con el tratamiento que su hijo(a) recibirá en el Hospital, con la atención médica ni con el desarrollo de la enfermedad.
- La decisión de que su hijo(a) participe en el estudio es completamente voluntaria.
- En caso de no aceptar la invitación no habrá ninguna consecuencia desfavorable para su hijo(a).
- Si decide que su hijo(a) participe en el estudio, puede retirarse en el momento que así lo deseen, solo se le pide informar sobre las razones de su decisión, la cual será respetada y sin que esto afecte la atención médica que recibe en el Hospital.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- Asimismo podrán solicitar información relacionada al estudio durante el transcurso del mismo, cuando ustedes lo juzguen necesario, al investigador responsable.
- Toda la información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de su hijo(a), se mantendrá con completa confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que su hijo(a) desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

Si ustedes consideran que se les ha informado ampliamente sobre la finalidad del estudio y los posibles riesgos, molestias y beneficios derivados de la participación de su hijo(a) en el estudio, están en conocimiento de que no interfiere de modo alguno con el tratamiento médico que se le administrará y si no tienen dudas ni preguntas acerca de su participación, pueden firmar, si es su voluntad, la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento

ANEXO 2
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ como representante legal de mi hijo(a) _____ menor de edad, he leído y comprendido la información para que participe en el estudio de investigación:

“Papel del Aporte de Antioxidantes en Cáncer y su Relación con la Quimioterapia”

He podido hacer preguntas sobre el estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Comprendo cuál es la participación de mi hijo(a) y que ésta es voluntaria. Entiendo que el estudio no interfiere de modo alguno con el tratamiento médico que se le administrará.

Estoy consciente de que los datos de mi hijo(a) estarán bajo confidencialidad y que puedo solicitar información relacionada con el estudio y el proceso del mismo al investigador, quién se compromete a informarme de los resultados particulares del estudio.

Por lo anterior, presto libremente mi conformidad como padre/madre para que mi hijo(a) participe. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del Representante Legal (padre o tutor)	Fecha
Testigo	Fecha
Testigo	Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica la participación de su hijo(a). He contestado a sus preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del Investigador responsable	Lugar y fecha
---	---------------

ANEXO 3

Hoja de Registro de Datos

Datos Generales del paciente

Nombre: _____		No. Exp _____	ID <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Edad: _____	Fecha Nac. _____	Sexo F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	
años meses	dd / mm / aaaa		
Dx médico _____		Código <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Riesgo <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución _____		Esquema de tratamiento <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Nombre del padre y/o madre _____			
Domicilio _____			
Municipio _____		Estado _____	

Evaluación inicial (1)

Fecha _____
dd / mm / aaaa

Antropometría y Composición corporal

Peso _____ Kg Longitud/Talla _____ cm
 Peso/Talla _____ Talla /Edad _____
 Peso/Edad _____ IMC _____ (Peso/Talla²)
 Pliegues subcutáneos: Tricipital _____ mm CMB _____ cm

Impedancia Bioeléctrica (Z)

Resistencia (R) _____ Reactancia (Xc) _____ Z _____
 ACT _____ MLG _____ MG _____

Porcentaje Grasa Corporal _____ %

- VGS del Estado Nutricio: A) Adecuado estado nutricional
 B) Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada
 C) Desnutrición severa

Indicadores Bioquímicos

Albúmina	Prot Tot	PreA	Glucosa	Hb	Hto	Vit C	Vit E	Carotenoides

Zinc	Selenio	Hierro	Cobre	TBARS	SOD	CAT	TAC

Evaluación (2)Fecha ____/____/____
dd / mm / aaaaAntropometría y Composición corporal

Peso _____ Kg

Longitud/Talla _____ cm

Peso/Talla _____

Talla /Edad _____

Peso/Edad _____

IMC _____ (Peso/Talla²)

Pliegues subcutáneos: Tricipital _____ mm

CMB _____ cm

Impedancia Bioeléctrica (Z)

Resistencia (R) _____ Reactancia (Xc) _____ Z _____

ACT _____ MLG _____ MG _____

Porcentaje Grasa Corporal _____ %

VGS del Estado Nutricio: A) Adecuado estado nutricional B) Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada C) Desnutrición severaIndicadores Bioquímicos

Albúmina	Prot Tot	PreA	Glucosa	Hb	Hto	Vit C	Vit E	Carotenoides

Zinc	Selenio	Hierro	Cobre	TBARS	SOD	CAT	TAC

Remisión de la Leucemia SI NO Administración de dosis completas SI NO

Nombre de quien registra: _____

Captura de Datos: _____ Fecha: ____/____/____

Nombre: _____

Nombre: _____ No. Exp _____ ID
Dx médico _____ Código Riesgo Esquema de tratamiento

Evolución, Administración de Quimioterapia y Toxicidad

Fecha	Fase del tratamiento	Administración QT (Medicamentos aplicados)	Efectos secundarios (Manifestaciones clínicas)	Evolución clínica, complicaciones

ANEXO 4 Cuestionario de hábitos de alimentación y de frecuencia de consumo de alimentos

Nombre: _____ No. Exp _____ ID

Edad: _____ años _____ meses Sexo F M Fecha: _____/_____/_____ Encuestador _____
 dd / mm / aaaa

Dx médico _____ Código

Tiempo de evolución _____ Esquema de tratamiento

Sección I.- En esta sección se evaluarán las características generales de su alimentación.

1.- En general, ¿Cuántas comidas hace al día? 1 2 3 4 5 Más de 5

2.- ¿Cómo ha sido su apetito en los últimos 3 meses? Bueno Regular Malo Variable

3.- ¿Ha modificado su alimentación en los últimos 3 meses? SI NO NO sé

4.- Durante estos últimos 3 meses, ¿Cuáles han sido sus alimentos preferidos?

5.- ¿Qué alimentos no le gustan/no acostumbra/ o le causan algún malestar?

6.- ¿Es alérgico o intolerante a algún alimento?

SI → ¿A cuál (es)? _____

NO

7.- ¿Toma agua sola? NO SI → vaso(s)/día _____ (240 mL) ó _____ L

8.- ¿Toma otros líquidos? NO SI → Jugos vaso(s)/día _____ (240 mL)

Tés vaso(s)/día _____ (240 mL)

Refrescos vaso(s)/día _____ (240 mL)

Agua sabor/frutas vaso(s)/día _____ (240 mL)

9.- ¿Ha tenido alguno(s) de los siguientes síntomas?

NO SI → ¿Con qué frecuencia?

Náusea Varias veces al día Diario Ocasional

Vómito Varias veces al día Diario Ocasional

Diarrea Varias veces al día Diario Ocasional

Estreñimiento Varias veces al día Diario Ocasional

Apetito ↓ Varias veces al día Diario Ocasional

10.- ¿Ha tomado algún suplemento (vitaminas/minerales y/o naturista) durante este tiempo?

SI → Mencione los suplementos que ha tomado y responda el Anexo al final del cuestionario

NO



¿Los ha tomado por indicación médica? SI NO

Cuestionario de hábitos de alimentación y de frecuencia de los alimentos

ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Encuestador	<input type="text"/>		

Sección II.- En esta sección se evaluará de manera **semicuantitativa** el tipo de comida que el paciente ha consumido **durante los últimos 12 meses**.

Instrucciones de llenado: Se le pide responder cada pregunta lo mejor que pueda.

Si no está seguro de alguna respuesta, proporcione una aproximación o un cálculo.

Si responde NUNCA o NO a una pregunta, seguir a la siguiente

Solamente se marcará una columna de acuerdo a la frecuencia y otra en la correspondiente a la cantidad.

Grupo	I.- BEBIDAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Opción			FREC	CANT
		Nunca	1 vez al mes	2-3 veces al mes	1-2 veces a la sem	3-4 veces a la sem	5-6 veces a la sem	1 vez por día	2-3 veces al día	4-5 veces al día	6 veces al día	a	b	c	Casilla (0-8)	
1	Jugo de tomate o de verduras											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
2	Jugo zanahoria											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
3	Jugo de naranja o jugo de toronja											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
		<input type="radio"/> Naturales <input type="radio"/> De botella														
4	Otros jugos 100% de fruta o jugos											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
5	Bebidas de fruta natural											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
6	Leche											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
		<input type="radio"/> Entera <input type="radio"/> Semidescremada <input type="radio"/> Descremada <input type="radio"/> De soya <input type="radio"/> De arroz <input type="radio"/> Bronca <input type="radio"/> Otra														
7	Suplemento de comida											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
		<input type="radio"/> Pediasure <input type="radio"/> Sustacal <input type="radio"/> Cal-C-Tose <input type="radio"/> Otro														
8	Refrescos											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
		<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre														

Grupo	II.- FRUTAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT		
		Nunca	1- 6 v/ año	7- 11 v/ año	1 vez al mes	2- 3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)			
9	Puré de manzana																		
10	Manzanas																		
11	Plátanos																		
12	Duraznos o ciruelas (temporada)																		
	Duraznos o ciruelas (resto de año)																		
13	Uvas																		
14	Melón chino																		
15	Sandía																		
16	Fresas (frescas en temporada)																		
	Fresas (congeladas, resto del año)																		
17	Naranjas o mandarinas (frescas en temporada)																		
	Naranjas o mandarinas (en el año)																		
18	Toronjas (frescas)																		
19	Limón (fresco)																		
20	Guayabas (frescas en temporada)																		
	Guayabas (enlatadas, el resto del año)																		
21	Mangos (frescos en temporada)																		
	Mangos (enlatados, el resto del año)																		

Grupo	FRUTAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT	
		Nunca	1- 6 v/ año	7- 11 v/ año	1 vez al mes	2- 3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)		
22	Piña													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
23	Papaya													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
24	Fruta seca (ciruelas pasas, uvas, arándanos)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
25	Otros tipos de fruta													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	¿Cuáles?											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				

Grupo	III.- VEGETALES	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT	
		Nunca	1- 6 v/ año	7- 11 v/ año	1 vez al mes	2- 3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)		
26	Acelga o espinaca (cocidos)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
27	Acelga o espinaca (crudas)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
28	Col o repollo													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
29	Zanahorias													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
30	Ejotes													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
31	Chícharos													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
32	Maíz o elote													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
33	Brócoli													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
34	Coliflor													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
35	Pimiento morrón													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
36	Jitomate fresco rojo													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Grupo VEGETALES	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?											Cantidad			CODIGO			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT		
	Nunca	1-6 v/ año	7-11 v/ año	1 vez al mes	2-3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)			
37	Tomate verde o tomatillo													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
38	Calabaza o calabacitas													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
39	Verduras mixtas (sopa de verduras o ensalada)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
40	Ensalada de lechuga													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
41	Berros o verdolagas													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
42	Nopales													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
43	Flor de calabaza													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
44	Salsa Catsup													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
45	Salsa o puré de tomate													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
46	Otros tipos de verduras													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	¿Cuáles?																	

Grupo IV.- LEGUMINOSAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?											Cantidad			CODIGO			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración						
47	Frijoles													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Frijoles refritos o charros	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																
c	Tipo de frijol	<input type="radio"/> Bayo <input type="radio"/> Flor de mayo <input type="radio"/> Negro <input type="radio"/> Pinto <input type="radio"/> Peruano <input type="radio"/> Canario <input type="radio"/> Otro																
48	Habas, Lentejas y/o Garbanzos													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
49	Frijol de Soya													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Grupo	V.- CEREALES, PANES Y TUBERCULOS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT		
		Nunca	1-6 v/ año	7-11 v/ año	1 vez al mes	2-3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)			
50	Avena, sémola																		
51	Cereal comercial o de caja																		
b	Cereal con salvado o fibra	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																	
c	Otro tipo de cereal	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																	
d	¿Le añadió leche?																		
e	Tipo de leche	<input type="radio"/> Entera <input type="radio"/> Semidescremada <input type="radio"/> Descremada <input type="radio"/> De soya <input type="radio"/> De arroz <input type="radio"/> Bronca <input type="radio"/> Otra																	
f	Cantidad de leche																		
52	Arroz blanco																		
53	Pastas en sopa (fideos)																		
54	Pasta seca (coditos)																		
55	Pan, bolillo, pan de caja																		
b	Pan blanco	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																	
c	Pan integral	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																	
56	Pan dulce																		
57	Papas																		

Grupo	VI.- TORTILLAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT
		Nunca	1-6 v/año	7-11 v/año	1 vez al mes	2-3 v/al mes	1 vez a la sem	2 v/a la sem	3-4 v/a la sem	5-6 v/a la sem	1 vez al día	2+ v/día	a	b	c	Casilla (0-8)	
58	Tortillas de maíz												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
a	¿Cuántas durante el día?	1 tortilla		3-4 tortillas			7-8 tortillas										
		2 tortillas		5-6 tortillas			9-10 tortillas										
59	Tortillas de harina												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
a	¿Cuántas durante el día?	1 tortilla		3-4 tortillas			7-8 tortillas										
		2 tortillas		5-6 tortillas			9-10 tortillas										
60	Tacos, tostadas, enchiladas, tamales												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
61	Frituras de tortilla												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Grupo	VII.- CARNES, HUEVOS Y EMBUTIDOS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT
		Nunca	1-6 v/año	7-11 v/año	1 vez al mes	2-3 v/al mes	1 vez a la sem	2 v/a la sem	3-4 v/a la sem	5-6 v/a la sem	1 vez al día	2+ v/día	a	b	c	Casilla (0-8)	
62	Carne de puerco												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
63	Carne de res en bistec												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
64	Carne de res molida												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
65	Carne de pollo en trozos												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Pollo o nuggets fritos	<input type="radio"/> Nunca		<input type="radio"/> Casi nunca			<input type="radio"/> La ¼ parte de las veces										
		<input type="radio"/> La ½ de las veces		<input type="radio"/> Casi siempre			<input type="radio"/> Siempre										
66	Hígado o menudencia												<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

67	Barbacoa o tacos al pastor															<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
68	Huevos															<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Huevos enteros	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																		
69	Jamón de pavo														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
70	Jamón de puerco														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
71	Salchichas de pavo o de puerco														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

Grupo	VIII.- PESCADOS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT		
72	Atún enlatado														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Ensalada con mayonesa	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> La ¼ parte de las veces <input type="radio"/> La ½ de las veces <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> Siempre																	
73	Pescado fresco o congelado														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
74	Sardinias enlatadas														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Grupo	IX.- GRASAS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT		
		Nunca	1-6 v/ año	7-11 v/ año	1 vez al mes	2-3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)			
75	Margarina Vegetal														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
76	Mantequilla														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
77	Mayonesa o aderezo														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
78	Aceite														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
a	Tipo de aceites	<input type="radio"/> Cártamo <input type="radio"/> Canola <input type="radio"/> Soya <input type="radio"/> Maíz <input type="radio"/> Girasol <input type="radio"/> Otros tipos																	

b	Se utiliza para:	<input type="radio"/> Elaborar sopas y guisos		<input type="radio"/> Freír		<input type="radio"/> Aderezar verduras y ensaladas										
c	Alimentos fritos															
79	Crema de cacahuete											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
80	Aguacate											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
81	Chorizo o longaniza											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
82	Chicharrón de puerco															

Grupo	X.- LACTEOS	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT	
		Nunca	1-6 v/ año	7-11 v/ año	1 vez al mes	2-3 v/al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/a la sem	5-6 v/a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)		
83	Queso													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
a	Tipo de queso	<input type="radio"/> Fresco o panela		<input type="radio"/> Amarillo		<input type="radio"/> Chihuahua		<input type="radio"/> Cabra o chiva			<input type="radio"/> Ranchero		<input type="radio"/> Oaxaca o asadero		<input type="radio"/> Requesón		<input type="radio"/> Otros:	
84	Yogurt (sólido)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Yogurt natural	<input type="radio"/> Nunca		<input type="radio"/> Casi nunca		<input type="radio"/> La ¼ parte de las veces			<input type="radio"/> Siempre			<input type="radio"/> La ½ de las veces		<input type="radio"/> Casi siempre				
c	De sabor o de frutas	<input type="radio"/> Nunca		<input type="radio"/> Casi nunca		<input type="radio"/> La ¼ parte de las veces			<input type="radio"/> Siempre			<input type="radio"/> La ½ de las veces		<input type="radio"/> Casi siempre				
85	Yogurt (líquido)													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
b	Yogurt natural	<input type="radio"/> Nunca		<input type="radio"/> Casi nunca		<input type="radio"/> La ¼ parte de las veces			<input type="radio"/> Siempre			<input type="radio"/> La ½ de las veces		<input type="radio"/> Casi siempre				
c	De sabor o de frutas	<input type="radio"/> Nunca		<input type="radio"/> Casi nunca		<input type="radio"/> La ¼ parte de las veces			<input type="radio"/> Siempre			<input type="radio"/> La ½ de las veces		<input type="radio"/> Casi siempre				

Grupo	XI.- AZUCARES	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?										Cantidad			CODIGO			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT	
86	Azúcar granulada o miel abeja													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

87	Mermelada o jalea de frutas															<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
----	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--	--

Grupo	¿Con qué frecuencia ha comido los siguientes alimentos durante los últimos 12 meses?											Cantidad			CODIGO		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ración			FREC	CANT	
XII.- CONDIMENTOS Y SEMILLAS (Oleaginosas)	Nunca	1-6 v/ año	7-11 v/ año	1 vez al mes	2-3 v/ al mes	1 vez a la sem	2 v/ a la sem	3-4 v/ a la sem	5-6 v/ a la sem	1 vez al día	2+ v/ día	a	b	c	Casilla (0-8)		
88	Ajo																
89	Perejil o cilantro																
90	Cacahuates, nueces o almendras											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
91	Semillas de calabaza o girasol											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
92	Semillas de amaranto											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
93	Granola											<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

Las siguientes dos preguntas le piden resumir su ingestión habitual de vegetales y frutas durante los últimos 12 meses. No incluya ensaladas, papas o jugos.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	CODIGO
94	Porciones de vegetales										
95	Porciones de fruta										

Nombre del encuestador: _____ Iniciales _____
 Captura de Datos: _____ Fecha: ___/___/_____
 Nombre: _____ Iniciales _____

Nombre: _____

Nombre de la mamá _____

DIA 1.- Día de la semana _____

Fecha: ____/____/____
dd / mm / aaaa

La alimentación el día de ayer fue:

 Similar a la del resto de los días Fue un día especial y cambió respecto al resto de los días

	Alimentos consumidos	Cantidad aproximada	Modo de preparación	Bebidas
Desayuno				
Hora Lugar				
Colación				
Hora Lugar				
Comida				
Hora Lugar				
Merienda (tarde)				
Hora Lugar				
Cena				
Hora Lugar				

Nombre: _____

ID

Hoja No. 2

DIA 2.- Día de la semana _____

Fecha: ____/____/____
dd / mm / aaaa

La alimentación el día de ayer fue:

Similar a la del resto de los días

Fue un día especial y cambió respecto al resto de los días

	Alimentos consumidos	Cantidad aproximada	Modo de preparación	Bebidas
Desayuno				
Hora Lugar				
Colación				
Hora Lugar				
Comida				
Hora Lugar				
Merienda (tarde)				
Hora Lugar				
Cena				
Hora Lugar				

Nombre: _____

ID

Hoja No. 3

DIA 3.- Día de la semana _____

Fecha: ____/____/____
dd / mm / aaaa

La alimentación el día de ayer fue:

Similar a la del resto de los días

Fue un día especial y cambió respecto al resto de los días

	Alimentos consumidos	Cantidad aproximada	Modo de preparación	Bebidas
Desayuno				
Hora Lugar				
Colación				
Hora Lugar				
Comida				
Hora Lugar				
Merienda (tarde)				
Hora Lugar				
Cena				
Hora Lugar				

ANEXO 6

Fig. 2—Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (GP-VSG):

HISTORIAL	A RELLENAR EXCLUSIVAMENTE POR EL PACIENTE
<p>1. Peso: Consideraciones sobre mi peso actual y sobre la evolución de mi peso en las últimas semanas: En la actualidad peso alrededor de _____ kilos Mido aproximadamente _____ cm Hace un mes pesaba alrededor de _____ kilos Hace seis meses pesaba alrededor de _____ kilos Durante las dos últimas semanas mi peso: o ha disminuido⁽¹⁾, o no ha cambiado⁽⁰⁾, o ha aumentado⁽⁰⁾ (ver <i>Tabla 1</i> en la hoja de instrucciones) <input style="width: 30px;" type="text"/> 1</p>	<p>2. Ingesta: en comparación con mi estado habitual, calificaría a mi alimentación durante el último mes de: sin cambios⁽⁰⁾ mayor de lo habitual⁽⁰⁾ menor de lo habitual⁽¹⁾ Ahora como: alimentos normales pero en menor cantidad de lo habitual⁽¹⁾ pocos alimentos sólidos⁽²⁾ solamente líquidos⁽²⁾ solamente suplementos nutricionales⁽³⁾ muy poco⁽⁴⁾ solamente alimentación por sonda o intravenosa⁽⁰⁾ <input style="width: 30px;" type="text"/> 2 (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)</p>
<p>3. Síntomas: he tenido los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas (marcar según corresponda): no tengo problemas con la alimentación⁽⁰⁾ falta de apetito; no tenía ganas de comer⁽¹⁾ náusea⁽¹⁾ vómitos⁽³⁾ estreñimiento⁽¹⁾ diarrea⁽³⁾ llagas en la boca⁽²⁾ sequedad de boca⁽¹⁾ los alimentos me saben raros o no me saben a nada⁽¹⁾ problemas al tragar⁽²⁾ los olores me desagradan⁽¹⁾ me siento lleno/a enseguida⁽¹⁾ dolor: dónde?⁽³⁾ _____ otros factores**⁽¹⁾ _____ <input style="width: 30px;" type="text"/> 3 ** como: depresión, problemas dentales, económicos (sumar las puntuaciones correspondientes a cada uno de los síntomas indicados por el paciente)</p>	<p>4. Capacidad Funcional: en el curso del último mes calificaría mi actividad, en general, como: normal y sin limitaciones⁽⁰⁾ no totalmente normal, pero capaz de mantenerme activo y llevar a cabo actividades bastante normales⁽¹⁾ sin ganas de hacer la mayoría de las cosas, pero paso menos de la mitad del día en la cama o sentado/a⁽²⁾ capaz de realizar pequeñas actividades y paso la mayor parte del día en la cama o sentado/a⁽³⁾ encamado/a, raramente estoy fuera de la cama⁽³⁾ (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación) <input style="width: 30px;" type="text"/> 4 Suma de las Puntuaciones: 1+2+3+4 = <input style="width: 30px;" type="text"/> A</p>

El resto de este formulario será completado por su médico. Gracias.

<p>1. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales (ver <i>Tabla 2</i> en la hoja de instrucciones) Diagnóstico principal (especificar) _____ Estado de la enfermedad (indicar el estadio si se conoce o el más próximo a él): I II III IV Otro: _____ Edad _____ <input style="width: 30px;" type="text"/> B</p>	
<p>6. Demanda Metabólica <input style="width: 30px;" type="text"/> C (ver <i>Tabla 3</i> en las instrucciones) sin estrés metabólico estrés metabólico leve estrés metabólico moderado estrés metabólico elevado</p>	<p>Puntuación Numérica <i>Tabla 2</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> B Puntuación Numérica <i>Tabla 3</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> C Puntuación Numérica <i>Tabla 4</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> D</p>
<p>7. Evaluación física <input style="width: 30px;" type="text"/> D (ver <i>Tabla 4</i> en las instrucciones)</p>	
<p>Evaluación Global (VGS A, B o C) Bien nutrido Moderadamente o sospechosamente mal nutrido Severamente mal nutrido (ver <i>Tabla 5</i> en la hoja de instrucciones)</p>	<p>Puntuación Numérica Total: A+B+C+D (ver recomendaciones abajo) <input style="width: 60px;" type="text"/></p>
<p>Firma: _____ Fecha: _____</p>	
<p>Recomendaciones Nutricionales: La valoración cuantitativa del estado nutricional del paciente sirve para definir en qué casos se recomienda intervención nutricional incluyendo: educación nutricional del paciente y familiares, manejo de síntomas, intervención farmacológica e intervención nutricional apropiada. Una apropiada intervención nutricional requiere un apropiado manejo de los síntomas del paciente. 0-1 No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento. 2-3 Paciente y familiares requieren educación nutricional por parte de especialista en nutrición u otro clínico, con intervención farmacológica según los síntomas (recuadro 3) y la analítica del paciente. 4-8 Requiere intervención de un especialista en nutrición junto con su médico/oncólogo según los síntomas indicados en el recuadro 3. 9 Indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente y/o intervención nutricional/farmacológica.</p>	

Fig. 3.—INSTRUCCIONES: Hoja de Recogida de Datos y Tablas para la Cuantificación de la Encuesta de Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)

La valoración numérica final de la VGS-GP proviene de las puntuaciones totales obtenidas en los apartados A, B, C y D al dorso. Los recuadros 1-4 deben ser completados por el paciente. Las puntuaciones correspondientes a esos recuadros vienen indicadas entre paréntesis. La siguiente hoja sirve como ayuda para valorar cuantitativamente de las diversas secciones de que consta la encuesta.

<p>TABLA 1 - Cuantificación de la Pérdida de Peso</p> <p>Sumando puntos se determinan la pérdida aguda y subaguda de peso. Subaguda: si se dispone de los datos de pérdida de peso durante el último mes, añadir los puntos obtenidos a los puntos correspondientes a la pérdida de peso aguda. Sólo incluir la pérdida de peso de 6 meses si no se dispone de la del último mes. Aguda: se refiere a los cambios de peso en las últimas dos semanas: añadir 1 punto al marcador de subaguda si el paciente ha perdido peso, no añadir puntos si el paciente ha ganado o mantenido su peso durante las 2 últimas semanas</p> <table border="1"> <tr> <td>Pérdida peso en 1 mes</td> <td>Puntos</td> <td>Pérdida peso en 6 meses</td> </tr> <tr> <td>10% o superior</td> <td>4</td> <td>20% o superior</td> </tr> <tr> <td>5-9.9%</td> <td>3</td> <td>10-19.9%</td> </tr> <tr> <td>3-4.9%</td> <td>2</td> <td>6-9.9%</td> </tr> <tr> <td>2-2.9%</td> <td>1</td> <td>2-5.9%</td> </tr> <tr> <td>0-1.9%</td> <td>0</td> <td>0-1.9%</td> </tr> </table> <p>Puntuación Total Tabla 1 = Subaguda + Aguda = <input type="text"/> A</p>	Pérdida peso en 1 mes	Puntos	Pérdida peso en 6 meses	10% o superior	4	20% o superior	5-9.9%	3	10-19.9%	3-4.9%	2	6-9.9%	2-2.9%	1	2-5.9%	0-1.9%	0	0-1.9%	<p>TABLA 2 - Criterios de cuantificación de Enfermedad y/o Condiciones: La puntuación se obtiene adjudicando 1 punto a cada una de las condiciones indicadas abajo, que se correspondan con el diagnóstico del paciente:</p> <table border="1"> <tr> <td>Categoría</td> <td>Puntuación</td> </tr> <tr> <td>• Cáncer</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• SIDA</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Caquexia Cardíaca o Pulmonar</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Úlcera por decúbito, herida abierta o fistula</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Existencia de Trauma</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Edad superior a 65 años</td> <td>1</td> </tr> </table> <p>Puntuación Total Tabla 2 = <input type="text"/> B</p>	Categoría	Puntuación	• Cáncer	1	• SIDA	1	• Caquexia Cardíaca o Pulmonar	1	• Úlcera por decúbito, herida abierta o fistula	1	• Existencia de Trauma	1	• Edad superior a 65 años	1
Pérdida peso en 1 mes	Puntos	Pérdida peso en 6 meses																															
10% o superior	4	20% o superior																															
5-9.9%	3	10-19.9%																															
3-4.9%	2	6-9.9%																															
2-2.9%	1	2-5.9%																															
0-1.9%	0	0-1.9%																															
Categoría	Puntuación																																
• Cáncer	1																																
• SIDA	1																																
• Caquexia Cardíaca o Pulmonar	1																																
• Úlcera por decúbito, herida abierta o fistula	1																																
• Existencia de Trauma	1																																
• Edad superior a 65 años	1																																

<p>TABLA 3 - Cuantificación del Estrés Metabólico</p> <p>La valoración del estrés metabólico se determina mediante una serie de variables conocidas cuya presencia produce un incremento de las necesidades calóricas y proteicas del individuo. Esta puntuación es aditiva de forma que un pacientes con fiebre superior a 39 °C (suma 3 puntos) y si está siendo tratado con 10 mg de prednisona de forma crónica (suma 2 puntos más), lo que hace un total de 5 puntos para el paciente en esta sección.</p>				
Estrés	Ninguno (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Elevado (3)
Fiebre	sin fiebre	37 y < 38 °C	38 y < 39 °C	39 °C
Duración de la fiebre	sin fiebre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Esteroides	sin esteroides	dosis bajas (< 10 mg prednisona o equivalente/día)	dosis moderadas (> 10 y < 30 mg prednisona o equivalente/día)	altas dosis de esteroides (30 mg prednisona o equivalente/día)
Puntuación total de la Tabla 3 = <input type="text"/> C				

<p>TABLA 4 - Reconocimiento Físico</p> <p>El reconocimiento físico del paciente incluye una evaluación subjetiva de tres aspectos de la composición corporal: tejido graso, masa muscular y estatus hídrico. Ya que se trata de una valoración subjetiva, cada aspecto del examen es cuantificado por grado de deficiencia. Déficit musculares impactan más en la puntuación final que déficit de tejido graso. Definición de categorías: 0 = sin déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit severo. Las puntuaciones en estas categorías no son aditivas, pero son utilizadas para establecer clínicamente el grado de la deficiencia (ej.: presencia o ausencia de fluidos)</p>				
Tejido Graso:		Estatus Hídrico:		
Grasa en orbitales parpebrales	0 1+ 2+ 3+	Edema de tobillo	0 1+ 2+ 3+	
Pliegue tricútipal	0 1+ 2+ 3+	Edema de sacro	0 1+ 2+ 3+	
Acúmulos grasos en la cintura	0 1+ 2+ 3+	Ascitis	0 1+ 2+ 3+	
Déficit Graso Global	0 1+ 2+ 3+	Estatus Hídrico Global	0 1+ 2+ 3+	
Estatus Muscular:		<p>La evaluación cuantitativa global del estado físico del paciente se determina mediante una valoración global subjetiva de todos los déficit corporales que presente el paciente teniendo en cuenta que las deficiencias musculares pesan más que los déficit del tejido graso y éstos más que el exceso de fluidos.</p> <p>Sin déficit = 0 puntos Déficit leve = 1 punto Déficit moderado = 2 puntos Déficit severo = 3 puntos</p>		
Músculos temporales	0 1+ 2+ 3+	Puntuación Total Tabla 4 = <input type="text"/>		
Clavículas (pectorales y deltoides)	0 1+ 2+ 3+			
Hombros (deltoides)	0 1+ 2+ 3+			
Músculos interóseos	0 1+ 2+ 3+			
Escápula (latissimus dorsi, trapecio, deltoides)	0 1+ 2+ 3+			
Cuádriceps	0 1+ 2+ 3+			
Gastronemios	0 1+ 2+ 3+			
Estatus Muscular Global	0 1+ 2+ 3+			

<p>TABLA 5- Valoración Global Subjetiva del Estado Nutricional del Paciente. Categorías</p>			
	Estado A	Estado B	Estado C
Categoría	Bien nutrido	Moderadamente malnutrido o sospechosamente malnutrido	Severamente malnutrido
Peso	Sin pérdida de peso o sin retención hídrica reciente	■ 5% pérdida de peso en el último mes (o 10% en 6 meses). Peso no estabilizado	a) >5% pérdida de peso en 1 mes (ó >10% en 6 meses) b) Peso sin estabilizar
Ingesta	Sin déficit o Mejora significativa reciente	Disminución significativa en la ingesta	Déficit severo en la ingesta
Impacto de la Nutrición en los Síntomas	Ninguno o Mejora significativa reciente permitiendo una ingesta adecuada	Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)	Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)
Funcionalidad	Sin afectación o Mejora reciente significativa	Deterioro Moderado o Deterioro reciente de la misma	Deterioro severo o Deterioro reciente significativo
Exámen Físico	Sin déficit o Deficiencia crónica pero con reciente mejoría clínica	Evidencia de pérdida de leve a moderada de masa grasa y/o masa muscular y/o tono muscular a la palpación	Signos evidentes de malnutrición (ej.: pérdida severa de tejidos graso, muscular, posible edema)
Evaluación Global (A, B, o C) = <input type="text"/>			

ANEXO 7



Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto"



San Luis Potosí, S.L.P. a 12 de agosto de 2010.

**Dras. Maria Begoña Sarabia Cadena y
Lourdes Cecilia Correa González:**
Investigadoras principales

Por este conducto se les comunica que el Comité de Investigación y Ética de esta Institución **revisó, aprobó y registró** con él número de aprobación 47-10, su protocolo de estudio clínico denominado:

"Efecto del aporte de antioxidantes sobre el estado oxidativo y la tolerancia a la quimioterapia en niños con leucemia".

El número de registro para control interno es: **47-10** el cual, les sugiero, agreguen en la documentación interna que ustedes vaya a manejar.

De igual forma, les pido sean tan amables de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, así como el informe final pertinente.

Atentamente,

Dr. Carlos Gilberto Alonso Rivera
Secretario del Comité de Investigación y Ética
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

*"2010, Año del Bicentenario del Inicio del Movimiento de Independencia Nacional;
y del Centenario del Inicio de la Revolución Mexicana".*

ANEXO 8



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

C.U., 02 de octubre de 2013
No. Oficio: 621-DIP/2013

Med. General María Begoña Sarabia Cadena
Casa Cuna Margarita Maza de Juárez,
DIF Estatal, San Luis Potosí, SLP
benutsa@gmail.com
tggasca@gmail.com
Presente.-

Sirva la presente para notificarle que el Comité Editorial de la revista **CIENCIA@UAQ** le solicita atender las observaciones de los evaluadores editoriales anexas, de esta forma proceder a la publicación del manuscrito: *Antioxidantes, especies reactivas de oxígeno y cáncer: ¿El bueno, el malo y el feo?*; de la autoría: **Sarabia-Cadena María Begoña y García-Gasca Teresa**; en el bloque Ciencias Naturales y Exactas, temática **Nutrición** (Año 6 No. 2 Julio-Diciembre de 2013, ISSN 2007-4697, versión impresa).

- Presentar una carta de autorización para publicar el citado artículo, de autor principal y coautores.
- Revise y atienda las recomendaciones anexas hechas por los evaluadores del trabajo, mismos que por política de la revista se mantienen anónimos.
- Presente en formato Word (**Times New Roman, 12 puntos**), el manuscrito con las correcciones y/o indicaciones de los árbitros, e incluya de ser el caso: 1.- Título de su artículo en inglés, 2.- Inserte sus datos con nombre, adscripción y correo electrónico de uno de los autores para correspondencia (es lo único que aparece en la publicación). 3.- Inserte las imágenes, cuadros y figuras en donde corresponda.
- En un archivo adicional, presente los gráficos, tablas, figuras y fotos adicionales (señalado fuente) que permitan ilustrar su artículo, lo anterior en archivos de alta resolución en formato JPG o GIF.

A efecto de darle seguimiento a la logística del diseño, edición e impresión de esta publicación, le solicito nos permita contar con su artículo en formato electrónico (Word) a más tardar el día **11 de octubre de 2013**. Para cualquier apoyo adicional, puede ponerse en contacto con esta Dirección, al correo electrónico ciencia@uaq.mx o al teléfono 1921200 ext. 3246.

Agradezco de antemano su atención y le saludo cordialmente.

Atentamente.-
"Educo en la Verdad y en el Honor"

Dr. Irineo Torres Pacheco
Director

Cc electrónica: Dr. Gilberto Herrero Ruiz - Rector
Cc electrónica: Dr. César García Ramírez - Secretario Académico

Expediente
Consecutivo

Centro Universitario, Cerro de las Campanas, Santiago de Querétaro, Qro. México A.P. 184 C.P. 76010
Tels. 01 (442) 192 12 52 01 (442) 192 12 00 Exts. 3240, 3242 y 3243 Fax 01 (442) 192 13 12