

TRABAJO FIN DE GRADO
- Grado en Nutrición Humana y Dietética –

***REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
EFECTO DE LOS ÁCIDOS
GRASOS POLIINSATURADOS
OMEGA TRES EN CAQUEXIA
CANCEROSA***

Autora: Andrea Rodríguez Bouzón

Tutor: Carlos Serón Arbeloa

Fecha: 25 Junio de 2021

RESUMEN:

Aproximadamente, la mitad de los pacientes oncológicos presentan un síndrome de caquexia, caracterizado por anorexia, pérdida continuada de masa músculo esquelética y pérdida de masa grasa. El impacto de la caquexia sobre la calidad de vida, severidad de la sintomatología presentada por el paciente y respuesta al tratamiento, es profunda, implicando menores tasas de supervivencia. No existe en la actualidad una terapia establecida para la caquexia cancerosa, sin embargo, diversos estudios apuntan a un posible tratamiento de ella, mediante la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI).

Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura con la finalidad de determinar si existe eficacia en la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega tres en pacientes que presenten síndrome caquético, y tratando de conocer los mecanismos responsables de los efectos de los AGPI en el contexto del paciente con caquexia cancerosa.

La búsqueda y selección de literatura se realizó en las bases de datos PubMed, Dialnet Plus, Scielo, Google Scholar, BVS y Alcorze. En todas ellas se plantearon los mismos criterios de inclusión y exclusión y se hizo uso de filtros específicos para concretar la búsqueda. Las estrategias de búsqueda llevadas a cabo se realizan combinando los descriptores en ciencias de la salud, llegando a ser seleccionados 9 artículos.

Los resultados apuntan a que los AGPI son eficaces para el aumento del apetito, estabilización de peso, detención de pérdida de peso y pérdida de masa magra, mejora en la disminución de las citoquinas proinflamatorias y caquectizantes, mejora de los niveles plasmáticos de EPA, mejora en los niveles de prealbúmina y albúmina sérica y mejora de la calidad de vida de los pacientes con síndrome caquético. Aunque existen discrepancias sobre la dosis a administrar o el tiempo de tratamiento estimado para obtener los beneficios.

Se puede emitir que, si existe eficacia en la administración de AGPI en el paciente con caquexia inducida por cáncer, pero es necesario una investigación mayor para determinar con más exactitud dosis y tiempo de tratamiento.

Palabras clave: caquexia cancerosa, omega-3, ácido docosahexapentaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácidos grasos poliinsaturados.

ABSTRACT:

Approximately, half of cancer patients have cachexia syndrome, characterized by anorexia, continued loss of skeletal muscle mass and loss of fat mass. The impact of cachexia on quality of life, on severity of the symptomatology presented by the patient and response to treatment, is profound, implying lower survival rates. There is currently no established therapy for cancer cachexia, however, several studies point to a possible treatment of it, through supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFA).

A literature review of the literature is carried out to determine if there is efficacy in the administration of PUFA n-3 in patients presenting with cachectic syndrome and trying to know the mechanisms responsible for the effects of PUFA in the context of the patient with cancerous cachexia.

The search and selection of literature was carried out in the databases PubMed, Dialnet Plus, Scielo, Google Scholar, VHL and Alcorze. In all of them, the same inclusion and exclusion criteria were raised, and specific filters were used to specify the search. The search strategies carried out are carried out by combining the descriptors in health sciences, with 10 articles being selected.

The results suggest that PUFAs are effective for increasing appetite, stabilizing weight, stopping weight loss and lean mass loss, improving the decrease of proinflammatory and catabolic cytokines, improving plasma levels of EPA, improving levels of prealbumin and serum albumin and improving the quality of life of patients with cachectic syndrome. Although there are discrepancies about the dose to be administered or the estimated treatment time to obtain the benefits.

It may be issued that, if there is efficacy in the administration of PUFA in the patient with cancer-induced cachexia, but further research is needed to determine dose and treatment time more accurately.

Keywords: cancer cachexia, omega-3, docosahexapentaenoic acid, eicosapentaenoic acid, polyunsaturated fatty acids.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	1
A) Mecanismos moleculares de la caquexia cancerosa	2
I) Hipermetabolismo	3
II) Inflamación sistémica y anorexia	4
III) Metabolismo de lípidos	5
IV) Proteínas	6
V) Resistencia a la insulina	7
VI) Hipotálamo	7
B) Nutrición y cáncer.....	8
C) Objetivos	9
2. METODOLOGÍA	9
3. RESULTADOS	12
4. DISCUSIÓN	15
I. Mecanismo de acción y efectos fisiológicos de los ácidos grasos omega tres	15
II. Fuente dietética	17
iii. Omega tres y caquexia	18
5. CONCLUSIONES	20
6. BIBLIOGRAFÍA	22
7. ANEXOS	25

Listado de abreviaturas:

IMC (Índice de masa corporal)

UCP (proteínas desacoplantes mitocondriales)

TNF (factor de necrosis tumoral)

IL (interleucina)

IFN (interferón)

PGE (prostaglandina)

GTP (guanosín trifosfato)

ATP (adenosín trifosfato)

HSL (lipasa sensible a hormonas)

UPS (sistema dependiente de ubiquitina-proteasoma)

GLUT (transportador de glucosa)

IRS (sustrato receptor de insulina)

POMC (propiomelanocortina)

ARC (núcleo arqueado del hipotálamo)

AMP (adenosín monofosfato cíclico)

AMPK (adenosín monofosfato cíclico hipotalámico)

AGL (ácidos grasos libres)

AGPI (ácidos grasos poliinsaturados)

EPA (ácido eicosapentaenoico)

DHA (ácido docosahexaenoico)

COX (ciclooxigenasa)

LOX (lipooxigenasa)

LDL (lipoproteínas de baja densidad)

HDL (lipoproteínas de alta densidad)

TG (triglicéridos)

NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas).

1. INTRODUCCIÓN

La caquexia cancerosa es la máxima expresión de desnutrición, caracterizada por una pérdida continuada de masa muscular esquelética y puede implicar o no la pérdida de masa grasa también y para la que el apoyo nutricional convencional resulta insuficiente y conduce a un deterioro funcional progresivo ¹. La caquexia es definida como un síndrome multifactorial complejo que se desarrolla durante el crecimiento de un tumor maligno, asociado con mayor frecuencia a aquellos cánceres que comprometen los procesos de ingestión, digestión y absorción de nutrientes, como, por ejemplo, las neoplasias pancreáticas, esofágicas, gástricas, hepáticas, colorrectales y pulmonares. La incidencia de la caquexia aumenta con la etapa avanzada de la enfermedad, afectando al 80% de los pacientes de cáncer en estado avanzado, y siendo responsable de hasta el 20% de las muertes en dichos casos. Los pacientes mantienen sus gustos alimentarios, pero ingieren una menor cantidad de alimentos, aunque hay que destacar que no ha sido demostrado que el aumento de su ingesta calórica altere su progresión ^{2,3}.

En un proceso de consenso formal donde participaron expertos, se estableció un marco para la definición y clasificación de la caquexia por cáncer, en el que se llegó a un acuerdo en que el síndrome puede desarrollarse paulatinamente a través de varias etapas, en función del grado de agotamiento de las reservas de energía y proteínas corporales en combinación con el grado de pérdida de peso en curso. De tal manera que el diagnóstico de caquexia se acordó en una pérdida de peso superior al 5%, o una pérdida de peso superior al 2% en individuos que ya presentaban alteración del estado nutricional, según un índice de masa corporal (IMC) < 20 kg/m² o masa de músculo esquelético (sarcopenia) ¹.

La degradación elevada de carbohidratos, lípidos y proteínas se asocia con inflamación crónica y sistémica, anemia, reducción de ingesta energética y actividad física, conduciendo con ello a un balance energético y proteico negativo ³. Se describió la dependencia de la glucosa en el desarrollo y crecimiento tumoral, y se informó que en caso de ausencia de glucosa las células son capaces de mantener niveles de ATP dentro del rango de la normalidad durante al menos 24h, mientras que las células cancerosas solo pueden mantener los niveles de ATP como máximo 4h ⁴. Esto lleva a la derivación de la vía pentosas-fosfato, en la que la glucosa-6-fosfato y la fructosa-6-fosfato se canalizan para la síntesis de ácidos nucleicos. Además del alto nivel de glucólisis asociado las células cancerosas presentan un aumento en la actividad del

lactato deshidrogenasa (enzima responsable de la conversión de piruvato en lactato, siendo este último una importante fuente de glucosa a través de la gluconeogénesis hepática y siendo también un poderoso agente anorexigénico), esto conduce a la liberación de este metabolito por el tejido tumoral a la circulación. Todo ello reporta una utilización de la glucosa incrementada por parte del tejido tumoral provocando un estado progresivo de hipoglucemia en el paciente.

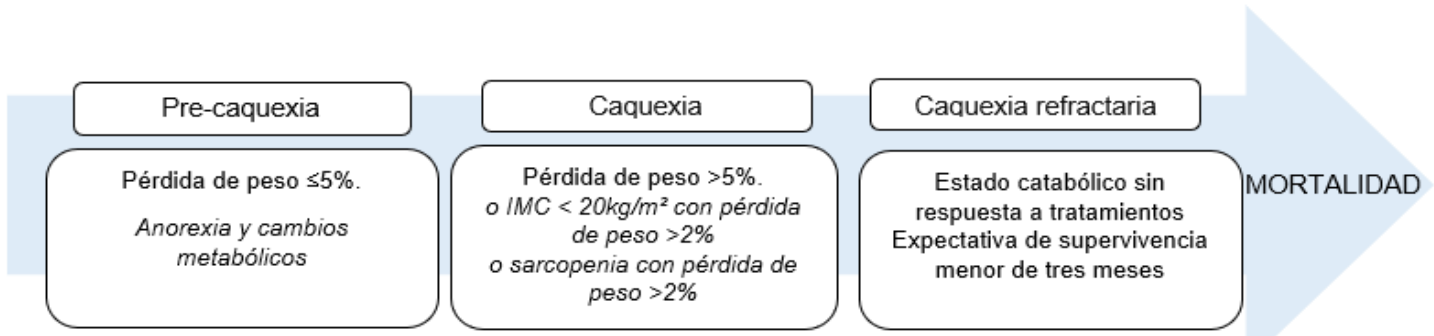


Figura 1. Una clasificación progresiva de la malnutrición relacionada al cáncer que incluye pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria relativa a la pérdida de peso. IMC= índice de Masa Corporal.

A) Mecanismos moleculares de la caquexia cancerosa

La fisiopatología del síndrome está caracterizada por un balance energético y proteico negativo impulsado por un estado catabólico intenso, disminución de la actividad de las vías anabólicas, anorexia y una acentuada pérdida de peso, provocando así, cambios en los niveles plasmáticos de varias hormonas y factores inflamatorios; los mediadores inflamatorios parecen estar relacionados con un proceso altamente regulado por la degradación de proteínas musculares que aceleran la evolución de este síndrome.

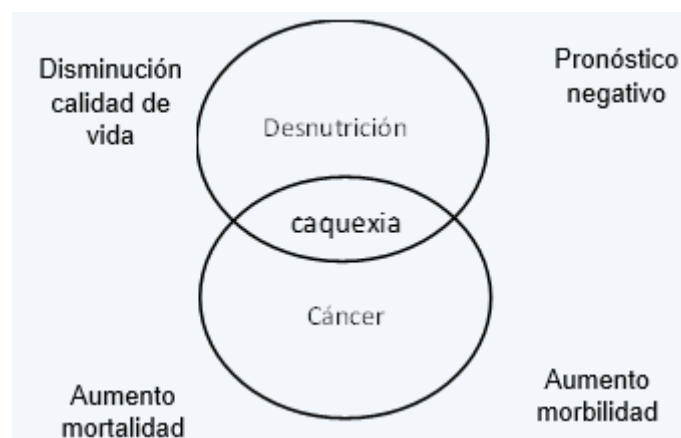


Figura 2. Causas y consecuencias del síndrome caquético.

I) **Hipermetabolismo**

Son numerosos los factores que aumentan la respuesta catabólica de los pacientes con cáncer, los cambios metabólicos que experimentan son multifactoriales y complejos. Se ha relacionado con la presencia de un alto estado adrenérgico o inflamación sistémica ⁵. Otro mecanismo alternativo es el aumento de la expresión de proteínas desacoplantes mitocondriales (UCP), relacionadas con la regulación de los gradientes de protones mitocondriales y de la producción de especies reactivas de oxígeno en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Existen tres tipos de UCP: UCP1 localizadas solamente en el tejido adiposo marrón; UCP2 que se encuentran en la mayoría de los tejidos y UCP3 que se localizan en el tejido adiposo marrón y en el músculo esquelético. Por lo tanto, la expresión de UCP2 y UCP3, asociada con el gasto energético y el metabolismo en el músculo esquelético, está regulada al alza en el estado caquético, lo cual, indica la participación de estos mecanismos ⁶. La composición corporal alterada puede ser también un componente del hipermetabolismo. La masa del músculo esquelético se reduce de forma notoria en la caquexia por cáncer, mientras que, existe una preservación relativa de masa proteica visceral (poca pérdida del volumen del corazón o del riñón y sin pérdida del volumen del hígado o del bazo) ⁷. Los tumores humanos tienen una alta captación de glucosa atribuido a una función mitocondrial anormal, sobreexposición de varios oncogenes o a la pérdida de supresores tumorales, lo que conlleva a un aumento de la dependencia de glucosa ⁸. Se ha estimado que el flujo global de glucosa (gluconeogénesis y glucogenólisis) aumenta en pacientes con cáncer que pierden peso y contribuye hasta un 40% del aumento del gasto energético en el cáncer metastásico ⁹. También se asocia el exceso de lactato producido por el tumor a la conversión en glucosa por el hígado por vías que conducen al consumo neto de ATP y a un aumento de la actividad del ciclo de Cori en este perfil de pacientes con cáncer que pierden peso ⁵.

II) **Inflamación sistémica y anorexia.**

El síndrome caquéctico surge también de una respuesta proinflamatoria del huésped y de la producción de factores catabólicos y citoquinas por parte del tumor. Es la inflamación sistémica la que juega un papel importante en la carcinogénesis e inducción de la caquexia por cáncer. De hecho, las células cancerosas pueden depender de la producción de mediadores proinflamatorios para el crecimiento, la protección contra la apoptosis y la promoción de angiogénesis/ metástasis. La producción de proteínas de respuesta de fase aguda como la proteína C reactiva están relacionadas con la inflamación y pérdida de peso observadas en la caquexia. Existe evidencia significativa de que la señalización a través de las citoquinas y vías de miostatina/activina tienen un papel fundamental en la caquexia y anorexia del cáncer. Sin embargo, algunos estudios se centran en neutralizar las citoquinas TNF- α e IL-6, lo cual no ha suprimido la aparición de la caquexia ¹⁰.

Numerosas citoquinas entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), IL-6 e interferón gamma (IFN- γ), desempeñan un papel en la etiología del cáncer. No se sabe con seguridad si la producción de citoquinas proviene principalmente de las células inflamatorias tumorales o del hospedador.

Se demostró que TNF- α en ratones inducía a caquexia y que, in vitro, TNF- α inhibe la diferenciación de adipocitos y miocitos esqueléticos y contribuye a la resistencia a la insulina al incidir en la vía de señalización de la insulina ⁵. El TNF- α aumenta la gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis, disminuye la síntesis de proteínas, lípidos y glucógeno e induce a la formación de IL-1 y estimula a la expresión de UCP2 y UCP3 en el músculo esquelético caquéctico. ⁶

La IL-1 induce a la anorexia en pacientes con caquexia porque provoca un aumento de los niveles plasmáticos de triptófano, lo que a su vez aumenta los niveles de serotonina promoviendo la saciedad precoz y suprimiendo el hambre ⁶.

Los niveles circulantes de IL-6 ha demostrado que se correlacionan con la pérdida de peso en pacientes con cáncer y con una supervivencia menor ⁵. La IL-6 es un mediador de gran importancia en el mecanismo de

defensa de los seres humanos por la regulación de las respuestas inmunitarias.

Las citoquinas son transportadas a través de la barrera hematoencefálica donde interactúan con la superficie luminal de las células endoteliales cerebrales provocando la liberación de sustancias que afectan al apetito. Los receptores de TNF- α e IL-1 que se encuentran en las áreas hipotálamicas del cerebro y regulan la ingesta de alimentos. La anorexia inducida por TNF- α e IL-6 puede bloquearse mediante inhibidores de la ciclooxigenasa, lo que sugiere que una prostaglandina, como la PGE₂, puede ser mediador directo de la supresión del apetito ⁶.

III) Metabolismo de lípidos

La degradación del tejido adiposo deriva de la producción del factor de movilización de lípidos (factor que ha sido encontrado solo en pacientes con cáncer que tenían pérdida de peso y no en aquellos con un peso normal) junto con el aumento de oxidación de los ácidos grasos a través de la estimulación con UCP ¹¹. Ha sido demostrado que promueve la lipólisis dependiente de GTP mediada por receptores adrenérgicos β -3 al tiempo que mejora la respuesta de los tejidos adiposos a los efectos lipolíticos de otros estímulos como las catecolaminas ^{12, 13}

Se ha demostrado la presencia de tasas elevadas de oxidación de ácidos grasos en el cuerpo en pacientes con cáncer que presentaban una pérdida de peso corporal inicial del 10% ¹⁴.

En el adipocito es activada la lipólisis, reduciendo su volumen celular y disminuyendo la tasa de lipogénesis de novo. En el tejido adiposo marrón, caracterizado por la presencia de numerosas mitocondrias, gotitas de lípidos y vascularización, juega un papel importante la proteína desacopladora mitocondrial (mecanismo alternativo que contribuye al hipercatabolismo). El papel del tejido adiposo marrón en la caquexia ha llamado mucho la atención; las células adiposas pardas expresan la UCP1 que media la fuga de protones a través de la membrana mitocondrial interna, entonces se produce calor en lugar de energía almacenada como ATP. Se correlaciona con ello, la actividad del tejido adiposo marrón con el gasto energético total y en reposo.

El aumento de la lipólisis entonces puede contribuir a la modificación del microambiente del tejido adiposo e inducir a la secreción de péptidos inflamatorios, resultado en la infiltración de macrófagos, linfocitos y células estromales.¹⁵

En los pacientes con caquexia por cáncer, la actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL) así como los ácidos grasos libres (AGL) procedentes de la hidrólisis de los triglicéridos, están aumentados.

IV) Proteínas

Los pacientes con caquexia presentan un desequilibrio de la síntesis y degradación de proteínas, derivados de la alteración del metabolismo de la afección de base, produciendo atrofia muscular. En la cascada de eventos metabólicos, la caquexia del cáncer se ha citado como un estado de “autocanibalismo” en el que tiene lugar el metabolismo catabólico para mejorar el metabolismo tumoral anabólico.

Durante la caquexia, pueden verse alteradas al menos cuatro vías proteolíticas (vía lisosomal, vía dependiente de Ca²⁺, vía dependiente de caspasa y vía dependiente de ubiquitina-proteosoma). Debe también ser mencionada la vía autofágica lisosomal donde, parte del citoplasma y de los orgánulos celulares son secuestrados en autofagosomas que posteriormente se fusionan con los lisosomas, digiriendo las proteínas¹⁶. Los genes de la autofagia y el sistema proteolítico lisosómico se activan durante la denervación y el cáncer, y en ambos casos contribuyen a la atrofia a través de la actividad de Foxo. El sistema dependiente de ubiquitina-proteasoma (UPS) es un sistema intracelular importante que regula el desgaste del músculo esquelético en respuesta a factores tumorales y citoquinas inflamatorias.

El factor inductor de proteólisis es un factor catabólico que conduce a un aumento de la actividad proteolítica y que es producido por el tumor que promueve la pérdida de tejido adiposo y la reducción del músculo esquelético¹⁵.

V) Resistencia a la insulina

Son necesarios más estudios sobre la interacción entre los adipocitos, subproductos de las células cancerosas y la resistencia a la insulina en la progresión de la caquexia por cáncer.

Los pacientes con cáncer en una situación de ayuno tienen unos niveles de glucosa en valores normales, probablemente debido a la redistribución de la glucosa para administrar la demanda energética en las células cancerosas.

En algunos tipos de cáncer ha sido descrita la resistencia a la insulina, pero algunos estudios no han demostrado ninguna asociación entre la resistencia a la insulina y la pérdida de peso corporal.

Tanto el órgano endocrino como el tejido adiposo libera adiponectina que controla las respuestas antiinflamatorias y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Sin embargo, en pacientes de caquexia por cáncer, presentan una reducción de adiponectina que en combinación con las citoquinas liberadas por el microambiente tumoral puede conducir a insulinoresistencia sin cambios en la concentración plasmática al exacerbar la respuesta inflamatoria observada en este perfil de pacientes. Este estado de insensibilidad a la insulina puede también relacionarse con una expresión reducida de la proteína GLUT4 tanto en el estado basal como en el estimulado por insulina, dada la inhibición selectiva de la fosforilación de IRS1 estimulada por insulina ⁵.

VI) Hipotálamo

Las citoquinas proinflamatorias liberadas por los tumores promueven la progresión del cáncer y la anorexia. Las citoquinas activan las células neuronales que expresan POMC en el núcleo ARC del hipotálamo, aumentando la expresión de la melanocortina central, induciendo así a la anorexia. Hay otras moléculas, como la grelina y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea involucradas en la caquexia del cáncer ¹⁷.

Entre las funciones de la grelina se incluyen la regulación de la ingesta de alimentos, la motilidad gastrointestinal y la secreción de ácido en el tracto gastrointestinal. En pacientes con cáncer y caquexia, los niveles de acil-grelina son un 50% más altos ; estos niveles elevados de grelina podrían representar un mecanismo contrarregulador para combatir la

anorexia asociada con el crecimiento tumoral ⁶. Esto, representa una respuesta endocrina llamada “resistencia a la grelina” que encontramos en los pacientes con cáncer. Para la caquexia cancerosa, se llevó a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, utilizando un mimético de grelina oral, que demostró una mejora en la masa corporal magra, la masa corporal total y la fuerza de agarre manual en pacientes con cáncer caquético ¹⁸.

La hormona paratiroidea además de disminuir la ingesta de alimentos también promueve el desgaste muscular. Mecánicamente, la hormona paratiroidea activa las urocortinas hipotalámicas 2/3 a través de las vías vagales y de la inhibición del vaciamiento gástrico ¹⁷.

Además, la activación de la proteína quinasa activada por AMP hipotalámico (AMPK) es un mediador clave del balance energético que modula la ingesta alimentaria y el gasto energético. En estudio con ratas portadoras de tumores, se ha visto que la activación de la proteína quinasa además de atenuar la reducción de la ingesta de alimentos, también atenúa la inflamación ¹⁷.

B) Nutrición y cáncer

Los carbohidratos, las grasas y las proteínas proporcionadas por la comida se oxidan para poder producir ATP, nucleótido fundamental para la obtención de energía, por diferentes rutas metabólicas. Como la alimentación no es un proceso continuo, el organismo entre comidas necesita energía que utiliza de estas reservas. En situaciones normales estos macronutrientes son en parte almacenados en forma de glucógeno y lípidos, sin embargo, dado los cambios fisiopatológicos derivados de enfermedad de base oncológica y la expresión de la caquexia desarrollada por los pacientes dichas reservas están comprometidas.

Las grasas representan el componente energético más denso de la ingesta dietética, las recomendaciones generales de consumo oscilan entre el 30-35%. Los lípidos representan el mayor almacén de energía en el cuerpo y hay un constante fluido de ácidos grasos y lipoproteínas entre el hígado, tejido adiposo y tejidos periféricos.

Se ha postulado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) dietéticos son uno de los componentes de hábitos de vida modificable que podría influenciar en el cáncer. Los mecanismos potenciales de los AGPI en la etiología del cáncer incluyen que son precursores de los denominados mecanismos lipídicos regulando por ello determinadas

enfermedades metabólicas y respuestas inflamatorias, estrés oxidativo y cambios en la composición de la membrana que puede afectar a las vías de señalización de las células. Se sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados omega tres (AGPI n-3) pueden ser protectores y los ácidos grasos poliinsaturados omega seis (AGPI n-6) pueden exacerbar el riesgo del cáncer.

C) Objetivos

- El objetivo general de la presente revisión bibliográfica es la siguiente:

- Determinar la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados omega tres en pacientes con síndrome caquético por cáncer.

- Los objetivos secundarios de la presente revisión bibliográfica fueron los siguientes:

- Conocer los mecanismos y los efectos de los AGPI n-3 que se producen en el paciente oncológico con caquexia.
- Las dosis a las que los efectos ejercen un efecto significativo.

2. METODOLOGÍA

En primer lugar, con la finalidad de establecer el objetivo anteriormente mencionado, se llevó a cabo una búsqueda general del tema, obteniendo información que se tendría en consideración para poder desarrollar una búsqueda bibliográfica más específica.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre los meses de marzo, abril y mayo de 2021 y se han consultados las principales bases de datos nacionales e internacionales como PubMed, Dialnet Plus, Scielo, Google Scholar, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) y Alcorze.

Los filtros de búsqueda fijados que aparecen recogidos en la tabla 1, han sido las siguientes: artículos publicados entre los años 2000 y 2021 (rango de tiempo apropiado para la obtención de información adecuada y suficiente), con acceso al texto completo y disponibles en español o en inglés.

También se han consultado las páginas web de dietistas-nutricionistas para encontrar artículos de revistas digitales, guías, etc; y la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte de Huesca para obtener información de libros y revistas.

Tabla 1.

Crterios de inclusi3n y exclusi3n de la b3squeda bibliogr3fica. Elaboraci3n propia. Mayo 2021.

CRITERIOS DE INCLUSI3N	CRITERIOS DE EXCLUSI3N
TEXTO COMPLETO.	Ensayos con pacientes que no presentaban desnutrici3n.
ENSAYOS EN POBLACI3N ADULTA.	Ensayos en poblaci3n pedi3trica.
ARTICULOS DE ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS, ESTUDIOS EXPERIMENTALES, DOBLE O SIMPLE CIEGO.	Documentos como cartas al editor o como revisiones bibliogr3ficas.
PUBLICADOS DESDE EL 2000 HASTA LA ACTUALIDAD.	Ensayos en pacientes no oncol3gicas.

La b3squeda ha sido realizada utilizando el tesauo DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud); de ah3 se obtuvieron los siguientes descriptores o t3rminos clave: "cachexia (caquexia)", "neoplasms (c3ncer)", "fatty acids, polyunsaturated (3cidos grasos poliinsaturados)" "fatty acids, Omega-3 (3cidos grasos Omega-3)", "docosahexaenoic acids (3cidos docosahexaenoicos)" y "eicosapentaenoic acids (3cidos eicosapentaenoicos)".

Para poder combinar los distintos t3rminos de b3squeda se ha utilizado como operador booleano "OR (O)" y "AND (Y)". Quedando la b3squeda resumida en la siguiente estrategia que encontramos expuesta en la tabla 2: "cachexia and neoplasms AND fatty acids, unsaturated OR fatty acids, Omega-3 OR docosahexaenoic acids OR eicosapentaenoic acids".

Tabla 2.

Estrategia de búsqueda y resultados encontrados y seleccionados en las distintas bases de datos. Elaboración propia. Mayo 2021.

BASE DE DATOS	TÉRMINOS UTILIZADOS	RESULTADOS	UTILIZADOS
PUBMED	“Cachexia” AND “Fatty Acids polyunsaturated” AND “neoplasms”	57	4
DIALNET PLUS	“Cachexia” AND “neoplasms” AND “EPA”	3	0
SCIELO	“Cachexia” AND “neoplasms” AND “EPA”	2	1
GOOGLE SCHOLAR	“cancer” AND “cachexia” AND “EPA”	495	1
BVS	Cachexia” AND “Fatty Acids polyunsaturated” AND “neoplasms	38	1
ALCORZE	“cachexia” AND “Fatty Acids polyunsaturated” AND “neoplasms”	335	2

3. RESULTADOS

Se desarrolló una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, utilizando las estrategias mencionadas en el apartado anterior, encontrando 873 publicaciones que, tras aplicar los filtros de búsqueda anteriormente nombrados, y después de llevar a cabo una lectura crítica de distintos artículos para determinar cuáles adecuaban su contenido a los objetivos establecidos, quedó un número total de 9 publicaciones.

A continuación, se recogen los resultados de los estudios encontrados mencionados:

- El estudio de Werner et al.¹⁹
 - Durante la intervención ambos grupos de pacientes experimentaron la estabilización del apetito (grupo control ($p=0,05$) y grupo estudio ($0,02$)).
 - Ambos grupos evidenciaron una estabilización de peso en comparación con la pérdida de peso previa al estudio (grupo control ($p=0,003$) y grupo estudio ($p=0,001$)). El 50% de los pacientes del grupo estudio ganaron peso durante las seis semanas y el 47% de pacientes del grupo control aumentaron de peso durante la intervención.
 - El porcentaje medio de EPA aumentó significativamente en los fosfolípidos y los triglicéridos plasmáticos del grupo estudio. El porcentaje medio de AA disminuyó significativamente en la fracción de fosfolípidos del plasma del grupo estudio. Mientras que ninguna de estas características fue significativa en el grupo control.
 - En el grupo estudio, se observó un aumento de EPA en plasma que se correlacionó positivamente con la salud global.

- El estudio de Fearon et al.²⁰
 - Demostró que la administración de suplementos orales ricos en proteínas y energía, y enriquecidos o no en AGn-3 y antioxidantes se asocia a la estabilización del peso en estos pacientes.
 - La ingesta espontánea de comida se redujo parcialmente, pero ambos grupos consumieron un promedio de 1,4 latas al día, lo que supuso la ganancia neta del total de energía y proteínas que pareció suficiente para que ambos grupos alcanzaran la estabilidad de peso.
 - La dosis de 1,5 g de EPA al día, conseguidas con el consumo de 1 ,4 latas al día consiguió una detención de la pérdida adicional de peso como de tejido magro, pero con esta cantidad ingerida de EPA, no hubo ganancia de masa corporal magra.

- Aquellos pacientes del grupo experimental presentaban una correlación positiva entre los niveles de EPA de fosfolípidos en plasma en la semana 8 y un aumento de peso corporal.
 - El aumento de masa corporal magra de los pacientes que tomaron el suplemento experimental se correlacionó con la mejora en la calidad de vida del paciente.
- El estudio de Mantovani et al.²¹
- El brazo 5 aumentó significativamente la masa corporal magra ($p=0,015$), mostró también un descenso del gasto energético en reposo ($p=0,44$) una mejora de la fatiga ($p=0,047$) así como un aumento significativo en el apetito ($p=0,0003$).
 - El brazo 4 y 5 disminuyó significativamente los niveles de IL-6,
 - El brazo 4 mostró una tendencia hacia una mejora de agarre ($p=0,08$)
 - También se observó en el brazo 5 una tendencia a la disminución de TNF- α .
- El estudio de Gómez-Candela et al.²²
- En ambos casos, el número de pacientes con desnutrición se redujo.
 - La prealbúmina incrementó de forma significativa en ambos grupos sin diferencias entre el suplemento administrado.
 - Dentro del grupo Resource Support Instant, hubo una tendencia favorable en el aumento de la IL-4 de efecto antiinflamatorio y en la reducción de TNF- α .
 - Aunque la diferencia no es significativa, el grupo Resource Support Instant mostró una tendencia de mayor saciedad y menor sensación de hambre.
 - No fue posible demostrar cambios antropométricos significativos ni en el estado nutricional.
- El estudio de Burns et al.²³
- La mayoría de los pacientes no aumentaron su peso corporal, solamente un pequeño subgrupo estabilizó su peso o aumentó (correlación entre tiempo de tratamiento y aumento de peso).

- El estudio de Yeh et al.²⁴
 - El mantenimiento del peso corporal y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina durante el período de tratamiento fueron mejores en el grupo de estudio, aunque los cambios en el peso corporal solamente se observaron durante el primer mes.
 - A la octava semana aquellos pacientes con un IMC < 19 kg/m² , el grupo de estudio tuvo una ganancia media de peso corporal del 9% y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina aumentaron un 24,7% y un 23,6% respectivamente. Mientras que los pacientes del grupo control presentaron una pérdida media de peso del 7,3% y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina solo aumentaron un 2,4% y un 6,1% respectivamente.

- El estudio de Schmidt et al.²⁵
 - Los análisis de sangre no sugirieron una correlación inversa entre la concentración de AGPI n-3 y cambios en los efectos secundarios.
 - Aunque los análisis post hoc sugirieron en el grupo de las cápsulas de aceite de pescado una correlación inversa entre la concentración de AGPI n- y las náuseas.
 - No se observaron diferencias entre los grupos en relación con cambios en el peso, consumo de energía y proteínas o la aceptabilidad del producto.
 - Tampoco se observaron cambios generales en la mediana de los recuentos sanguíneos de trombocitos o leucocitos.

- El estudio de Finocchiaro et al.²⁶
 - Hubo un aumento de peso significativo de tres a cuatro kg en el grupo de estudio, y no hubo aumento significativo en el grupo placebo.
 - Los parámetros sanguíneos de albúmina, prealbúmina fijadora de tiroxina y la transferrina no difieren entre grupos.
 - Hay un aumento de EPA en los lípidos totales del plasma y en los fosfolípidos de las membranas de los eritrocitos para el grupo de estudio en comparación con el grupo control.
 - Hay un aumento significativo de DHA en el plasma, pero no en las membranas de los eritrocitos para el grupo de estudio en comparación con el grupo placebo.

- También se observó un aumento de peso corporal y una reducción significativa de índices inflamatorios y estado oxidativo en aquellos pacientes que se les administraron las cápsulas de omega-3.
- Estudio de Marques Caldas et al.²⁷
 - La variación de peso media antes y después del tratamiento no presentó diferencia estadística.
 - Para el grupo placebo hubo una reducción significativa en los niveles séricos de proteína total y albúmina, así como una reducción del recuento total de linfocitos y un aumento de la proteína C reactiva.
 - En el grupo suplemento hubo un aumento en los niveles de transferrina sérica y una reducción de la proteína C reactiva y cortisolemia.
 - No se encontraron diferencias para el estado funcional, sintomatología y salud global.

Anexo I (TABLA DE RESULTADOS)

4. DISCUSIÓN

La caquexia cancerosa explica de forma directa e indirecta la mortalidad de un tercio de los pacientes con cáncer y compromete el pronóstico y el tratamiento de estos, que conlleva además una estancia hospitalaria más prolongada, contribuyendo al incremento de los costes de gestión. No existe en la actualidad una terapia específica ni suficiente para tratar la caquexia por cáncer. No obstante, los ácidos grasos poliinsaturados pueden considerarse un coadyuvante en el tratamiento del síndrome caquético canceroso.

Con el análisis de los artículos seleccionados recojo la siguiente información en la que se analiza la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados, a fin de responder los objetivos establecidos.

I. **Mecanismo de acción y efectos fisiológicos de los ácidos grasos omega tres**

Los AGPI n-3, son un grupo de ácidos grasos esenciales (por no poder ser producidos por el cuerpo por sí solos) que tienen el primer doble enlace en el carbono 3, contando desde el final metilo de la cadena de carbón que es el esqueleto del ácido graso.

En los animales, el ácido α -linolénico (18:3 n-3) se puede convertir en ácido estearidónico (18: 4n-3) por la delta-6-desaturasa, y luego, el ácido estearidónico se puede alargar a ácido eicosatetraenoico (20:4n-3), que puede desaturarse adicionalmente mediante delta-5-desaturasa para producir ácido eicosapentaenoico (20: 5 n-3; conocido como EPA). Estas mismas enzimas son reclutadas por mecanismos competitivos para la conversión de ácido linoleico a ácido araquidónico (20: 4 n-6) y la conversión de ácido α -linolénico en EPA. La reacción delta-6 desaturasa limita la velocidad de esta vía. La ruta para la conversión de EPA en DHA implica la adición de dos carbonos a EPA para formar ácido docosapentaenoico (22: 5 n-3; también conocido como DPA), la adición de dos carbonos más para producir 24:5 n-3, desaturación en el delta-6 para formar 24:6 n-3 y translocación de 24:6 n-3 desde el retículo endoplasmático a peroxisomas donde se eliminan dos carbonos por oxidación β limitada para producir DHA. La incorporación de EPA y DHA compite en parte con la incorporación de ácido araquidónico, afectando a la producción de los diferentes eicosanoides en las células. Los AGPI n-6 y n-3 se diferencian en la estructura química, en la distribución en la naturaleza y en las funciones biológicas que desarrollan. Los AGPI n-3 son moléculas de señalización o generan varios derivados lipídicos capaces de regular la inflamación de forma diferente a los eicosanoides derivados de los AGPI n-6.

El ácido araquidónico es convertido por ciclooxigenasa (COX) en prostaglandinas E2 (PGE2, mediador inflamatorio), en prostaciclina I 2 (PGI2, que conduce a la dilatación de los vasos sanguíneos) y tromboxanos A 2 (TXA2, relacionado con la activación de la agregación de las plaquetas sanguíneas).

El EPA es convertido por lipoxigenasa (LOX) en leucotrienos de la serie 4 (LTB4). Este ácido graso promueve la producción de prostanoides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 con propiedades antiinflamatorias (PGE3, LTA5, LTB5, LTC5, LTD5), vasodilatadores (PGI3) y antiagregantes (TXA3). Además, una ingesta mayor en EPA puede disminuir la producción de LTB4, PGE2 e PGI2) ¹⁵.

Los AGPI n-3 son precursores de las resolvinas E1 y D1 que junto con las maresinas mediante la acción de las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa son mediadores de resolución de la inflamación aguda. La resolvina D1 inhibe la producción de IL-1 β y la proteína D1 inhibe la producción de TNF- α

y de IL-1 β . Dichos mediadores tienen un papel importante en el proceso inflamatorio, limitando el daño al tejido y diseminación de la respuesta.

Los ácidos grasos n-3 de cadena larga producen cambios significativos en la expresión de muchos genes. El mecanismo a través del cual se inhibe la expresión de genes implicados en la activación de los monocitos / macrófagos en la respuesta inflamatoria parece estar relacionada con la inhibición que los AG n-3 ejercen sobre vías de señalización intracelular y sobre la activación de transcritores como AP-1 y NF κ B. También ha sido descrita una reducción de la activación de leucocitos y un posible efecto beneficioso sobre la reología sanguínea.

Los efectos metabólicos de los AGPI N-3 se observan con dosis diarias de 2-5 g, pero son dosis dependientes.

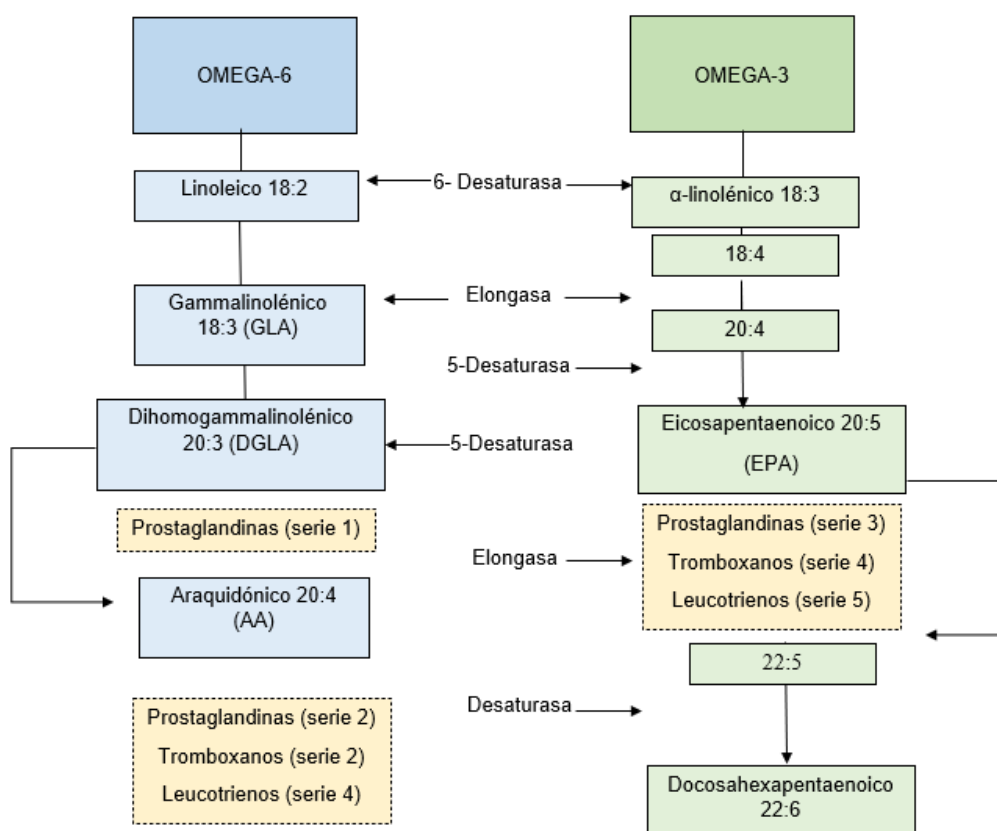


Figura 3. Elongación y saturación de ácidos grasos omega-3 y omega-6.

II. Fuente dietética

Los AG n-3 procedentes de la dieta se distribuyen virtualmente por todas las células del organismo, intervienen en diferentes procesos fisiológicos y ejercen efectos beneficiosos sobre enfermedades crónicas.

Además, los AGPI n-3 regulan, mediante los mecanismos ya nombrados, el desarrollo neuronal normal, la función visual, los niveles plasmáticos de triglicéridos, actúan sobre el sistema cardiovascular, sobre el sistema inmune y modulan la acción de la insulina.

Aunque nuestro organismo, a partir del ácido α -linolénico puede sintetizar EPA y DHA, esta conversión es poco eficaz y por ello, debemos obtenerlos mediante fuentes exógenas. Como son los alimentos tales como el pescado de agua fría como el salmón, el atún y la caballa (aunque el contenido en n-3 de las especies varía según la localización y la estación de captura. Otra fuente alimenticia de omega-3 son los vegetales de hoja verde, aceite de semillas de linaza, nuez, semillas de chía y ciertos aceites vegetales ²⁸.

La dieta con AGPI n-3 en dosis habituales tiene un efecto mínimo sobre la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y puede aumentar ligeramente las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y sobre todo disminuyen los triglicéridos (Tg) pospandriales.

iii. **Omega tres y caquexia**

Se ha informado que los AGPI n-3 reducen la caquexia por cáncer ²⁹ así como el crecimiento tumoral ³⁰. Los principales mecanismos responsables de los efectos de estos ácidos grasos están relacionados con su metabolismo. El DHA inhibe la síntesis de leucotrienos biológicamente activos de la serie 4 y prostanoïdes de la serie 2 al reducir la cantidad de AA. El EPA compite con más éxito que AA por las enzimas de LOX y COX, la COX-1 constitutivas y las isoformas COX-2 inducibles, están reguladas positivamente por señales proinflamatorias. El EPA también es un sustrato que se convierte en leucotrienos de la serie 5 y prostanoïdes de la serie 3 con la producción de PGI₃ activa, inclinando la balanza hacia la antiagregación de plaquetas y la vasodilatación. En ratones caquéticos, la suplementación con aceite de pescado y selenio inhibe la expresión de IL-6, TNF- α y miostatina, regulando así las vías de señalización proteolítica y FOXO-1 entre otras. También promueve una mejora de los parámetros de caquexia como son la glucemia, trigliceridemia y disminución de niveles de IL- y de TNF- β . La EPA altera algunas vías de transducción de las señales que explican sus potentes efectos antiinflamatorios y antiproliferativos. Por el papel que ejerce la inflamación en la caquexia, la modulación de citoquinas proinflamatorias por

EPA es importante para los efectos anticaquéticos. El EPA también inhibe el catabolismo de proteínas por la vía proteolítica dependiente de ATP-ubiquitina y además se ha observado un efecto derivado de la inhibición de la necrosis y la apoptosis por la disminución de los niveles de TNF- α , que contribuye a reducir la pérdida de masa muscular ¹⁵.

Se ha demostrado que los grupos de estudio a los que se les suplementaba con polvos, cápsulas u otras fórmulas densas ricas en aceite de pescado, TCM, antioxidantes o AGPI n-3 (EPA y DHA) presentaban un aumento de los valores de prealbúmina y de los niveles plasmáticos de EPA y DHA lo cual se correlaciona positivamente con la salud global y consecuentemente con la mejora en la calidad de vida del paciente. En algunos de los estudios se evidencia un leve aumento de la masa magra o al menos, se observa una estabilización del peso, aspecto que adquiere una gran importancia en este perfil de pacientes. Muchos de los preparados con los que se desarrollan los estudios muestran en el paciente una mayor saciedad, mayor apetito y menor fatiga.

Pero cabe destacar las diferencias significativas halladas en la duración de la suplementación entre los estudios analizados. Schmidt et al. o Gómez-Candela et al. establecieron en su estudio una duración de un mes. En el caso del primer estudio citado, se administró diariamente una cantidad de 5g de AGPI (2 - 2,5 g de EPA y 2 – 2,4g de DHA) y destaca la inclusión de un estudio piloto cruzado para mejorar la calidad y la eficacia de un estudio principal probando la aceptabilidad de los diferentes productos de cápsulas. En el caso del segundo estudio queda definida que la administración durante un mes de 1,5g de EPA mediante suplemento oral en polvo tiene posibles efectos inmediatos en la reducción de anorexia y es efectiva en la reducción de los valores plasmáticos de interferón inmunitario (IFN- γ , una citoquina producida por linfocitos T y linfocitos natural killer). Sin embargo, Mantovani et al. desarrollaron la intervención durante un tiempo de cuatro meses y demostró que el tratamiento más eficaz de todos los probados fue el combinado (agente progestacional + EPA (2,2g) + L-carnitina + talidomida), mejorando los criterios de valoración primaria (masa corporal magra, gasto energético en reposo y fatiga) y los criterios de valoración secundaria de apetito, citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y GPS (Glasgow Prognostic Score).

Además, es destacable que, en ciertos estudios de los seleccionados, la composición de las fórmulas desarrolladas no solo tiene AGPI, sino que tienen componentes distintos. Fearon et al. incluye en la fórmula de su suplemento oral antioxidantes, como vitamina A, vitamina E, vitamina C y selenio. Burns et al. incluyeron además de 8,5g de AGPI n-3, antioxidantes como α -tocoferol, γ -tocoferol y butilhidroquinona terciaria. Yeh et al. desarrollaron una fórmula oral que contenía además de AGPI n-3, glutamina, selenio, CoQ10, probióticos y vitaminas.

Hay que destacar que en ciertos estudios analizados existen limitaciones relativas al tiempo de intervención ya mencionado, y se considera que, si se amplía el tiempo de dicha intervención, los resultados que podrían obtenerse, mostrarían beneficios a largo plazo. Un factor limitante en la presente revisión es la falta de actualidad en los estudios elegidos para responder a los objetivos planteados en este trabajo, puesto que casi todos tienen una publicación de más de cinco años de antigüedad. Dada la escasez de literatura disponible, consideré la necesidad de ampliar el tiempo de antigüedad de los artículos, buscando publicaciones desde el año 2000 hasta la actualidad. No ha sido posible comparar la dosis adecuada de ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento de la caquexia cancerosa porque entre las publicaciones analizadas se han encontrado, como ya he citado, desacuerdos en los datos establecidos.

5. CONCLUSIONES

Tras haber llevado a cabo el análisis y la discusión de los estudios seleccionados relativos a la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados omega tres en pacientes con síndrome caquético por cáncer, se llega a las siguientes conclusiones:

- Los AGPI resultan eficaces para el aumento del apetito, estabilización de peso, detención de pérdida de peso y pérdida de masa magra, mejora en la disminución de las citoquinas proinflamatorias y caquetizantes, mejora de los niveles plasmáticos de EPA, mejora en los niveles de prealbúmina y albúmina sérica y mejora de la calidad de vida de los pacientes con síndrome caquético.

- Los mecanismos principales por los que los ácidos grasos están relacionados con la reducción del crecimiento tumoral derivan de su metabolismo. El DHA inhibe la síntesis de leucotrienos biológicamente activos de la serie 4 y prostanoïdes de la serie 2. El EPA es un sustrato que se convierte en leucotrienos de la serie 5 y prostanoïdes de la serie 3, promoviendo efectos vasodilatadores y de antiagregación plaquetaria. Promueve además una mejora de los parámetros de la caquexia como son la glucemia, trigliceridemia y disminución de niveles de IL- y de TNF- β . El EPA también inhibe el catabolismo de proteínas por la vía proteolítica dependiente de ATP-ubiquitina y además se ha observado un efecto derivado de la inhibición de la necrosis y la apoptosis por la disminución de los niveles de TNF- α , que contribuye a reducir la pérdida de masa muscular.
- Con los estudios seleccionados no es posible establecer valores concretos acerca de la dosis adecuada de AGPI n-3. Los artículos escogidos muestran discrepancias sobre la dosis de administración apropiada para el tratamiento de la caquexia cancerosa.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 1 de mayo de 2011;12(5):489-95.
2. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 de enero de 2007;(1):CD004597.
3. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJM Int J Med.* 1 de noviembre de 2005;98(11):779-88.
4. Demetrakopoulos GE, Linn B, Amos H. Rapid loss of ATP by tumor cells deprived of glucose: Contrast to normal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 14 de junio de 1978;82(3):787-94.
5. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metab.* 8 de agosto de 2012;16(2):153-66.
6. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 15 de abril de 2015;7(4):17-29.
7. Heymsfield SB, McManus CB. Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations. *Cancer.* 1985;55(S1):238-49.
8. Hu S, Balakrishnan A, Bok RA, Anderton B, Larson PEZ, Nelson SJ, et al. 13C-pyruvate imaging reveals alterations in glycolysis that precede c-Myc-induced tumor formation and regression. *Cell Metab.* 6 de julio de 2011;14(1):131-42.
9. Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol, and estimation of net glucose cycling in cancer patients - Lundholm - 1982 - *Cancer* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 25 de abril de 2021]. Disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19820915\)50:6%3C1142::AID-CNCR2820500618%3E3.0.CO;2-I](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19820915)50:6%3C1142::AID-CNCR2820500618%3E3.0.CO;2-I)
10. Jatoti A, Ritter HL, Dueck A, Nguyen PL, Nikcevich DA, Luyun RF, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer Amst Neth.* mayo de 2010;68(2):234-9.
11. Sanders PM, Tisdale MJ. Role of lipid-mobilising factor (LMF) in protecting tumour cells from oxidative damage. *Br J Cancer.* 22 de marzo de 2004;90(6):1274-8.
12. Félix M-A, Ashe A, Piffaretti J, Wu G, Nuez I, Bélicard T, et al. Natural and experimental infection of *Caenorhabditis* nematodes by novel viruses related to nodaviruses. *PLoS Biol.* 25 de enero de 2011;9(1):e1000586.
13. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, et al. Pancreatic Cancer and Cachexia—Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado

26 de abril de 2021];12(6). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352917/>

14. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia | British Journal of Cancer [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6605665>
15. Gorjao R, Dos Santos CMM, Serdan TDA, Diniz VLS, Alba-Loureiro TC, Cury-Boaventura MF, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther.* abril de 2019;196:117-34.
16. Autofagia en metazoos: supervivencia celular en la tierra de la abundancia | Nature Reviews Biología celular molecular [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrm1660>
17. Mendes MCS, Pimentel GD, Costa FO, Carvalheira JBC. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *J Endocrinol.* 1 de septiembre de 2015;226(3):R29-43.
18. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2006;45(3):127-34.
19. Werner K, Küllenberg de Gaudry D, Taylor LA, Keck T, Unger C, Hopt UT, et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis.* 2 de junio de 2017;16(1):104.
20. Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut.* octubre de 2003;52(10):1479-86.
21. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, et al. Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. *The Oncologist.* febrero de 2010;15(2):200-11.
22. Gómez-Candela C, Villarino Sanz M, Horrisberger A, Loria Kohen V, Bermejo LM, Zamora Auñón P. [Efficacy evaluation of an oral powder supplement enriched with eicosapentaenoic acid in cancer patients]. *Nutr Hosp.* diciembre de 2011;26(6):1385-93.
23. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer.* 2004;101(2):370-8.
24. Yeh K-Y, Wang H-M, Chang JW-C, Huang J-S, Lai C-H, Lan Y-J, et al. Omega-3 fatty acid-, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* julio de 2013;116(1):41-8.
25. Schmidt N, Møller G, Bæksgaard L, Østerlind K, Stark KD, Lauritzen L, et al. Fish oil supplementation in cancer patients. Capsules or nutritional drink supplements? A controlled study of compliance. *Clin Nutr ESPEN.* 1 de febrero de 2020;35:63-8.

26. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M, Monge T, Scigliano M, Schena M, et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* julio de 2012;108(2):327-33.
27. Marques DC, Stringhini MLF, Fornes NAS de. Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado. 23(1):39-46.
28. Ácidos grasos Omega-3: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración [Internet]. [citado 1 de mayo de 2021]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19302.htm
29. Tisdale MJ. Mechanism of lipid mobilization associated with cancer cachexia: Interaction between the polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, and inhibitory guanine nucleotide-regulatory protein. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1 de enero de 1993;48(1):105-9.
30. Efectos de los ácidos grasos omega-3 en la dieta sobre el crecimiento del cáncer de mama humano y las metástasis en ratones desnudos | JNCI: Revista del Instituto Nacional del Cáncer | Académico de Oxford [Internet]. [citado 1 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/85/21/1743/909406>

7. ANEXOS

Anexo I. Tablas de resultados de estudios.

Werner et al. 2017 ¹⁹	
País y año	Alemania, 2011
Tipo de diseño	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego
Tamaño de muestra y patología	Pacientes con carcinoma de páncreas, edad mínima de 18 años, esperanza de vida al menos de 3 meses, pérdida de peso asociada al tumor de al menos 5% desde el diagnóstico, y sin alergia al pescado o marisco y nutrición oral.
Objetivo del estudio	Comparar las formulaciones de dosis bajas de fosfolípidos marinos y aceite de pescado, que tenían la misma cantidad y composición de AGPI n-3, sobre la estabilización del peso y el apetito, la mejora de la salud global y los AGPI n-3 plasmáticos en pacientes que padecen cáncer de páncreas.
Protocolo de intervención	<p>Se hicieron dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Grupo control (n=29): suplemento con fosfolípidos marinos (35% de AG n-3 fosfolípidos + 65% de lípidos neutros, EPA y DHA)- Grupo estudio (n=31): suplemento de aceite de pescado (60%) y TCM (40%). <p>Ambos grupos, tomaron una cápsula tres veces al día con las comidas durante un tiempo de seis semanas.</p>
Resultados principales	<p>Durante la intervención ambos grupos de pacientes experimentaron la estabilización del apetito (grupo control (p=0,05) y grupo estudio (0,02)).</p> <p>Ambos grupos evidenciaron una estabilización de peso en comparación con la pérdida de peso previa al estudio (grupo control (p=0,003) y grupo estudio (p=0,001)). El 50% de los pacientes del grupo estudio ganaron peso durante las seis semanas y el 47% de pacientes del grupo control aumentaron de peso durante la intervención.</p> <p>El porcentaje medio de EPA aumentó significativamente en los fosfolípidos y los triglicéridos plasmáticos del grupo estudio. El porcentaje medio de AA disminuyó significativamente en la fracción de fosfolípidos del plasma del grupo estudio. Mientras que ninguna de estas características fue significativa en el grupo control.</p> <p>En el grupo estudio, se observó un aumento de EPA en plasma que se correlacionó positivamente con la salud global.</p>

Fearon et al. 2003 ²⁰	
País y año	Reino Unido, Países Bajos, Canadá, Países Bajos, Italia, Bélgica y Australia. 27 de enero 1999- 1 de enero de 2001
Tipo de diseño	Ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado doble ciego.
Tamaño de muestra y patología	Pacientes con cáncer de páncreas irresecable que habían perdido más del 5% de su peso estable antes de la enfermedad durante los seis meses anteriores y que tenían una esperanza de vida superior a 2 meses. n=200 pacientes
Objetivo del estudio	Comparar un suplemento rico en proteínas y energía enriquecido con ácidos grasos n-3 y antioxidantes con un suplemento control isocalórico isonitrógeno por sus efectos sobre el peso, la masa magra corporal, la ingesta dietética y la calidad de vida en pacientes caquéticos con cáncer de páncreas avanzada.
Protocolo de intervención	Se establecieron dos grupos: - Grupo control(n=105): suplemento oral enriquecido con antioxidantes y ácidos grasos n-3 (lata de 237 ml, con 310 kcals, 16g de proteína, 6 g de grasa, 1,1 g de EPA y enriquecidos en antioxidantes (vitamina A, vitamina E, vitamina C y selenio) en cantidades suficientes para proteger a los AGPI de la peroxidación) - Grupo experimental (n=95): suplemento oral idéntico sin ácidos grasos n-3. Ambos grupos debían consumir el suplemento oral correspondiente dos veces al día durante ocho semanas.
Resultados principales	Demostró que la administración de suplementos orales ricos en proteínas y energía, y enriquecidos o no en AGn-3 y antioxidantes se asocia a la estabilización del peso en estos pacientes. La ingesta espontánea de comida se redujo parcialmente, pero ambos grupos consumieron un promedio de 1,4 latas al día, lo que supuso la ganancia neta del total de energía y proteínas que pareció suficiente para que ambos grupos alcanzaran la estabilidad de peso. La dosis de 1,5 g de EPA al día, conseguidas con el consumo de 1, 4 latas al día consiguió una detención de la pérdida adicional de peso como de tejido magro, pero con esta cantidad ingerida de EPA, no hubo ganancia de masa corporal magra. Aquellos pacientes del grupo experimental presentaban una correlación positiva entre los niveles de EPA de fosfolípidos en plasma en la semana 8 y un aumento de peso corporal. El aumento de masa corporal magra de los pacientes que tomaron el suplemento experimental se correlacionó con la mejora en la calidad de vida del paciente.

Mantovani et al. 2010 ²¹	
País y año	Cagliari, Italia. Abril de 2005- diciembre de 2008.
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado de fase III.
Tamaño de muestra y patología	Pacientes con un tumor en estadio avanzado, con una pérdida mayor del 5% del peso corporal ideal o previo a la enfermedad en los 3 meses anteriores y con una esperanza de vida superior o igual a los 4 meses. n=332 pacientes
Objetivo del estudio	Conocer el tratamiento más eficaz y seguro para mejorar los criterios de valoración primarios de la caquexia cancerosa (masa magra corporal, gasto energético en reposo y fatiga) y los criterios de valoración secundarios relevantes de apetito, calidad de vida, fuerza de prensión, citoquinas proinflamatorias y Prognostic Score (GPS)
Protocolo de intervención	Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron como tratamiento básico, polifenoles (300mg/día), ácido lipoico (300mg/día), carbocisteína (2,7 g/día), vitamina E (400mg/día), vitamina A (30000 UI/día) y vitamina C (500mg/día) por vía oral. Luego los pacientes fueron aleatorizados en cinco brazos: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Brazo 1 (44)</u>: agente progestacional. - <u>Brazo 2 (25)</u>: suplemento oral enriquecido con EPA (2,2g/día). - <u>Brazo 3 (88)</u>: L-carnitina - <u>Brazo 4 (87)</u>: talidomida - <u>Brazo 5 (88)</u>: agente progestacional + EPA + L-carnitina + talidomida. <p>No hubo grupo placebo y la intervención prevista fue de 4 meses.</p>
Resultados principales	El brazo 5 aumentó significativamente la masa corporal magra (p=0,015), mostró también un descenso del gasto energético en reposo (p=0,44) una mejora de la fatiga (p=0,047) así como un aumento significativo en el apetito (p=0,0003). El brazo 4 y 5 disminuyó significativamente los niveles de IL-6, El brazo 4 mostró una tendencia hacia una mejora de agarre (p=0,08) También se observó en el brazo 5 una tendencia a la disminución de TNF- α .

Gómez-Candela et al. 2011 ²²	
País y año	Madrid, España. 2011
Tipo de diseño	Ensayo clínico paralelo, unicéntrico, aleatorizado y simple ciego.
Tamaño de muestra y patología	Pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer, mayores de 18 años, que requieren de suplementación nutricional oral y con una expectativa de vida superior a los tres meses. n= 61 pacientes
Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia de la administración de un nuevo suplemento oral en polvo con adición de EPA frente a un suplemento líquido estándar en un grupo de pacientes oncológicos.
Protocolo de intervención	Se dividió al conjunto de 61 pacientes en dos grupos: Un grupo (n= 31) que recibía 3 sobres diarios de un suplemento en polvo hipercalórico (150g) enriquecido con 1,5g de EPA (Resource Support Instant) Otro grupo (n=30) que recibía diariamente 2 envases de un suplemento oral hipercalórico e hiperproteico líquido (400ml) de composición estándar (Resource Energy). Ambos grupos recibieron alrededor de 600 kcals extras a su alimentación habitual durante 1 mes.
Resultados principales	En ambos casos, el número de pacientes con desnutrición se redujo. La prealbúmina incrementó de forma significativa en ambos grupos sin diferencias entre el suplemento administrado. Dentro del grupo Resource Support Instant, hubo una tendencia favorable en el aumento de la IL-4 de efecto antiinflamatorio y en la reducción de TNF- α . Aunque la diferencia no es significativa, el grupo Resource Support Instant mostró una tendencia de mayor saciedad y menor sensación de hambre. No fue posible demostrar cambios antropométricos significativos ni en el estado nutricional.

Burns et al. 2004 ²³	
País y año	Estados Unidos, 2004
Tipo de diseño	Ensayo clínico, simple ciego
Tamaño de muestra y patología	Pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico histológico de malignidad no susceptible a tratamiento curativo y con una pérdida mayor al 2% del peso corporal dentro del período de 1 mes antes de la inscripción. n= 43 pacientes
Objetivo del estudio	Examinar el potencial de los suplementos orales de ácidos grasos de aceite de pescado administrado en dosis altas para ralentizar la pérdida de peso y mejorar la calidad de vida en pacientes con caquexia cancerosa.
Protocolo de intervención	Recibieron una dosis de 0,15g/kg peso/día dividida en 2 dosis (1 al desayuno y otra a la hora del almuerzo) con 8,5 g de AGn-3 (4,7 g EPA y 2,8 g DHA). Eran administradas en cápsulas de aceite de pescado que conteía además antioxidantes (α -tocoferol, γ -tocoferol y butilhidroquinona terciaria) Duración de 1 mes y 2 semanas.
Resultados principales	La mayoría de los pacientes no aumentaron su peso corporal, solamente un pequeño subgrupo estabilizó su peso o aumentó (correlación entre tiempo de tratamiento y aumento de peso).

Yeh et al. 2013 ²⁴	
País y año	Taiwán, Noviembre 2009-abril 2010.
Tipo de diseño	Ensayo clínico prospectivo
Tamaño de muestra y patología	Pacientes con cáncer de cuello y cabeza, con una pérdida de mayor al 5% del peso corporal previamente a su enfermedad y que tuvieran una esperanza de vida mayor al 5%. n= 68 pacientes
Objetivo del estudio	Evaluar si un suplemento oral enriquecido con AGPI n-3, micronutrientes y probióticos afecta a los cambios de peso corporal, los niveles de albúmina sérica y prealbúmina en pacientes con caquexia por cáncer de cabeza y cuello.
Protocolo de intervención	Se indicó a los pacientes un suplemento nutricional oral de 1500 kcal diarias durante un período de tres meses. Se dividió en dos grupos: - <u>Grupo estudio (n= 31)</u> : fórmula Ethanwell/Ethanzyme, que es una fórmula densa en proteínas y calorías, contiene AGn-3, glutamina, selenio y CoQ10 así como probióticos y vitaminas. - <u>Grupo control (n= 37)</u> : se les administró la fórmula Isocal, con 46% VCT de hidratos de carbono, 37% VCT grasas y 17% VCT de proteínas.
Resultados principales	El mantenimiento del peso corporal y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina durante el período de tratamiento fueron mejores en el grupo de estudio, aunque los cambios en el peso corporal solamente se observaron durante el primer mes. A la octava semana aquellos pacientes con un IMC < 19 kg/m ² , el grupo de estudio tuvo una ganancia media de peso corporal del 9% y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina aumentaron un 24,7% y un 23,6% respectivamente. Mientras que los pacientes del grupo control presentaron una pérdida media de peso del 7,3% y los niveles de albúmina sérica y prealbúmina solo aumentaron un 2,4% y un 6,1% respectivamente.

Schmidt et al. 2020 ²⁵	
País y año	Canadá y Dinamarca
Tipo de diseño	Ensayo clínico
Tamaño de muestra y patología	Pacientes con caquexia por cáncer metastásico abdominal o esofágico. n= 41
Objetivo del estudio	Examinar si los AGPI n-3 afectan los recuentos de leucocitos y plaquetas, y los marcadores de toxicidad limitantes de la dosis de quimioterapia.
Protocolo de intervención	Todos los pacientes recibieron asesoramiento nutricional de mano de un dietista y se les administró un suplemento nutricional oral (cápsulas o bebidas) diario durante 4 semanas. Un grupo de pacientes (n=17) tomaban 10 cápsulas de aceite de pescado al día (5g a AGn-3). Y otro grupo de pacientes (n=24) tomaban 400 ml diarios de una proteína y enriquecido en aceite de pescado.
Resultados principales	Los análisis de sangre no sugirieron una correlación inversa entre la concentración de AGPI n-3 y cambios en los efectos secundarios. Aunque los análisis post hoc sugirieron en el grupo de las cápsulas de aceite de pescado una correlación inversa entre la concentración de AGPI n- y las náuseas. No se observaron diferencias entre los grupos en relación con cambios en el peso, consumo de energía y proteínas o la aceptabilidad del producto. Tampoco se observaron cambios generales en la mediana de los recuentos sanguíneos de trombocitos o leucocitos.

Finocchiaro et al. 2012 ²⁶	
País y año	Turín, Italia Mayo 2007- mayo 2008
Tipo de diseño	Ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego.
Tamaño de muestra y patología	Pacientes de cáncer de pulmón no microcítico avanzado e inoperable de más de 18 años y menos de 70 años con un 10% o menos de pérdida de peso en los 3 últimos meses previos al estudio y con una esperanza de vida mayor o igual a 2 meses. n=33 pacientes
Objetivo del estudio	Investigar el efecto de EPA y DHA sobre la condición inflamatoria y el estado oxidativo y nutricional en pacientes con cáncer de pulmón.
Protocolo de intervención	Se separaron los pacientes en dos grupos: - <u>Grupo estudio (n=19)</u> : recibió una dosis diaria de 4 cápsulas que contenían 510 mg de EPA y 340 mg de DHA. - <u>Grupo placebo (n=14)</u> : recibió una dosis diaria de 4 cápsulas que contenían aceite de oliva. Ambos grupos mantuvieron esta intervención durante el período completo de quimioterapia, es decir, 66 días.
Resultados principales	Hubo un aumento de peso significativo de tres a cuatro kg en el grupo de estudio, y no hubo aumento significativo en el grupo placebo. Los parámetros sanguíneos de albúmina, prealbúmina fijadora de tiroxina y la transferrina no difieren entre grupos. Hay un aumento de EPA en los lípidos totales del plasma y en los fosfolípidos de las membranas de los eritrocitos para el grupo de estudio en comparación con el grupo control. Hay un aumento significativo de DHA en el plasma, pero no en las membranas de los eritrocitos para el grupo de estudio en comparación con el grupo placebo. También se observó un aumento de peso corporal y una reducción significativa de índices inflamatorios y estado oxidativo en aquellos pacientes que se les administraron las cápsulas de omega-3.

Marques, Stringhini y Fornes s. f. ²⁷	
País y año	Brasil, 2013.
Tipo de diseño	Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
Tamaño de muestra y patología	Pacientes de cáncer de esófago, estómago, páncreas o vías biliares con una pérdida de peso severa en los últimos tres meses y con una esperanza de vida superior a dos meses. Adultos mayores de dieciocho años y ancianos mayores de 60 años. n= 21
Objetivo del estudio	Evaluar los efectos potenciales de los ácidos grasos omega 3 sobre la caquexia generada por diferentes tipos de cáncer, sobre la modulación del catabolismo y desarrollo tumoral.
Protocolo de intervención	Se prepararon los pacientes en dos grupos: - <u>El grupo suplemento (n= 11)</u> recibió, durante 14 días, 2 cápsulas diarias de linaza que contenían 267 mg ácido linolénico + 214,3 EPA + 113,5 mg DHA + 1 g de aceite de pescado. - <u>El grupo placebo (n= 10)</u> recibió, durante 14 días, 2 cápsulas diarias de aceite de soja.
Resultados principales	La variación de peso media antes y después del tratamiento no presentó diferencia estadística. Para el grupo placebo hubo una reducción significativa en los niveles séricos de proteína total y albúmina, así como una reducción del recuento total de linfocitos y un aumento de la proteína C reactiva. En el grupo suplemento hubo un aumento en los niveles de transferrina sérica y una reducción de la proteína C reactiva y cortisolemia. No se encontraron diferencias para el estado funcional, sintomatología y salud global.