



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

USO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN CÁNCER: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTORA DEL TRABAJO: Myrian Gonzalez Alvarez

DIRECTORA: Raquel Moreno Loshuertos, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular.

FECHA DE PRESENTACIÓN: 2 Septiembre de 2014

RESUMEN

La enfermedad neoplásica es la segunda causa de muerte en los países desarrollados. El estudio de los mecanismos moleculares de la enfermedad va aumentando en los últimos años, y no sólo para mejorar los métodos diagnósticos, sino también para desarrollar nuevos abordajes terapéuticos que favorezcan las posibilidades de curación, el aumento de la supervivencia y la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

La pérdida de peso inducida por el cáncer, es una complicación de etiología compleja y con graves consecuencias. Se caracteriza por una pérdida de peso importante, un incremento del gasto energético, anorexia, sensación de saciedad precoz, pérdida de masa muscular, debilidad y anemia. Se debe a múltiples factores que incluyen la ingesta inadecuada, el aumento del gasto energético y las anormalidades metabólicas inducidas por las citoquinas inflamatorias.

La caquexia tumoral conlleva numerosas consecuencias como incremento de las complicaciones, imposibilidad o retraso de tratamientos quimioterápicos o radiológicos, descenso de la tolerancia y de la respuesta al tratamiento, reducción de las dosis farmacológicas, descenso de la calidad de vida, y acortamiento de la supervivencia.

En los pacientes con cáncer, el soporte nutricional es importante, ya que la ingesta de nutrientes y de calorías es baja, mientras que el gasto de energía frecuentemente está aumentado. Sin embargo, las aproximaciones convencionales a este problema no resultan efectivas para estabilizar o incrementar el peso de esos pacientes. Los datos clínicos defienden el suplemento con ácido eicosapentanoico (EPA) para contrarrestar los cambios metabólicos asociados con el cáncer y estabilizar el peso. Se ha demostrado que EPA inhibe el crecimiento del tumor *in vitro*, atenúa la pérdida de peso inducida por el cáncer y reduce la producción de sustancias proinflamatorias.

Varios investigadores han postulado y demostrado que la administración de EPA a través de la dieta, promueve ganancia de peso, aumento de la masa magra corporal y mejora de la calidad de vida en los pacientes con cáncer.

<u>ÍNDICE</u>	<u>PAGINA</u>
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 BIOLOGÍA TUMORAL	1
1.2 GÉNESIS TUMORAL	2
1.3 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER	4
1.4 EPIDEMIOLOGÍA Y CAUSAS DEL CÁNCER	5
1.5 MANIFESTACIONES Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS	8
1.6 TRATAMIENTO DE LA MALNUTRICIÓN ASOCIADA AL CÁNCER	11
- VALORACIÓN NUTRICIONAL	11
- SOPORTE NUTRICIONAL ESPECÍFICO	13
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y METODOS	16
4. RESULTADOS	18
4.1 METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y OMEGA 6	18
4.2 EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS	20
4.2 EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL	25
4.2 EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON CÁNCER <i>IN VITRO</i>	29
4.2 EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON CANCER DE PULMÓN	32
4.2 EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA	35
4.2 EFECTO DE LOS ACIDOS GRASOS OMEGA 3 EN PACIENTES CON OTROS TIPOS DE CÁNCER	37
5. DISCUSION	43
6. CONCLUSIONES	55
7. BIBLIOGRAFIA	57

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AIS: factor inductor de anemia.

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ASPEN: American society for parental and enteral nutrition.

CCRMH: cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.

CT: caquexia tumoral.

DHA: ácido docosahexaenoico.

DPA: ácido docosapentaenoico.

EPA: ácido eicosapentaenoico.

GER: gasto energético en reposo.

GET: gasto energético total.

GLA: ácido gamma-linolénico.

Hb: hemoglobina.

IL: interleucina

IFN: interferón.

LMF: factor movilizador de lípidos.

IMC: índice de masa corporal.

INI: índice nutricional inflamatorio.

MB: metabolismo basal.

MAPKS: protein-quinasas activadores de la mitogénesis.

MST: malnutrition screening tool (herramienta de cribado de la malnutrición)

NF- κ B p65: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NE: nutrición enteral.

NPT: nutrición parenteral total.

OMS: organización mundial de la salud.

PCR: proteína C-reactiva.

PIF: factor inductor de proteólisis.

PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptors (receptor activador por proliferadores peroxisomales).

PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados.

RBP: proteína ligadora de retinol.

ROS: especies oxígeno reactivas.

SENPE: sociedad española de nutrición parenteral y enteral.

SEOM: sociedad española de oncología médica.

SNE: soporte nutricional especializado.

SNO: suplementación nutricional oral.

TNF- α : factor de necrosis tumoral.

VSG: valoración global subjetiva.

VSG-GP: valoración global subjetiva generada por el paciente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Biología y patogenia del cáncer

La célula es la unidad básica de todo organismo. En seres pluricelulares, las células, presentan un alto grado de especialización tanto en estructura como en función. La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células individuales en organismos pluricelulares se regulan cuidadosamente para atender las necesidades del organismo como un todo.^{1,2}

Cuando los mecanismos fundamentales de regulación celular se ven alterados por alguna causa y existe una ausencia o déficit permanente de la sensibilidad al control de la multiplicación o una pérdida de sensibilidad a las órdenes de apoptosis (muerte celular), dichas células comienzan a dividirse y crecer de forma incontrolada en cualquier parte del cuerpo.²

Estas células se denominan cancerosas, y su crecimiento y división descontrolados, pueden producir tumoraciones o neoplasias, que en su expansión destruyen y sustituyen a los tejidos normales interfiriendo en su función.

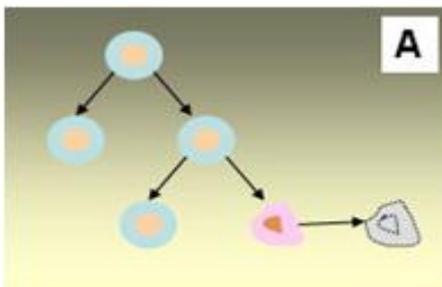


Figura A: células normales que se dividen de forma controlada.⁴

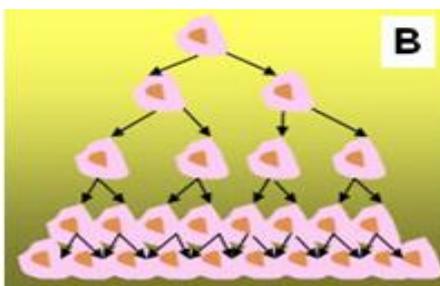


Figura B: células cancerosas que no son reparadas y olvidan la capacidad de morir.⁴

La proliferación continua e incontrolada de las células cancerosas es la principal alteración que causa el desarrollo de un cáncer.

El término cáncer engloba un gran número de enfermedades, y aunque desde una perspectiva estricta pueden definirse tantos tipos de cánceres como enfermos, de forma sintética, tanto los

tumores benignos como los malignos, se clasifican según el tejido o el tipo de célula del que proceden en tres tipos principales: los carcinomas que incluyen el 90% de los tumores y son generados por células epiteliales, los sarcomas que derivan de células del tejido conectivo o conjuntivo y, las leucemias y linfomas que se originan a partir de células hematopoyéticas y del sistema inmune respectivamente y constituyen aproximadamente el 8% de cánceres humanos.³

El cómo y por qué una célula adquiere capacidades de crecer descontroladamente y metastatizar a distancia ha constituido una gran incógnita que actualmente se está comenzando a despejar. A partir de estudios epidemiológicos, se puede extraer que el cáncer es multifactorial y encierra muchas etapas en su evolución.

El cáncer es una enfermedad que surge como resultado de un daño en el ADN (cambio genético) o bien por alteración en el modo en el que se expresan los genes (cambio epigenético).

El cáncer se debe a alteraciones en determinados genes reguladores que controlan la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Las mutaciones causantes del desarrollo del cáncer tienen lugar mayoritariamente en dos tipos de genes.

- Los que proporcionan el fenotipo neoplásico, los **oncogenes** o genes dominantes de tumores, son versiones anómalas, patológicas de los proto-oncogenes, genes normales que regulan el crecimiento celular, es decir, codifican proteínas, como por ejemplo, factores de crecimiento, receptores celulares, factores de transcripción o proteínas de las rutas de transducción de señales.

- Los **antioncogenes** o supresores de tumores son genes cuya función normal es controlar el ciclo de división por lo que pueden frenar o suprimir el crecimiento neoplásico. Su anormalidad o su ausencia favorecen el crecimiento incontrolado de las células.^{1,3,5}

1.2 Génesis tumoral

Cualquier fenómeno carcinógeno que dañe los genes de nuestras células, por ejemplo la producción de radicales libres, puede ocasionar cáncer.

Sin embargo, para que una célula se convierta en cancerosa es necesario que se produzca daño en varios genes causantes del cáncer en una misma célula. Es decir, los genes alterados tienen que formar parte de unos procesos característicos, o huellas, inherentes a la propia formación del cáncer: proliferación celular, resistencia a la muerte celular e inmortalidad, formación de vasos sanguíneos, capacidad de diseminación, reprogramación genética y evasión al sistema inmune. Debido a que cada uno de estos procesos es muy complejo, con participación de numerosos mediadores que interactúan entre sí, puede llegarse a la misma enfermedad a través de mutaciones muy diversas.

Se considera que en la tumorigénesis son necesarias una serie de etapas, que se desarrollan en un lapso de tiempo variable, que suele incluso durar décadas.⁴

En el caso de que alguno de los genes dañados sea por mutaciones heredadas genéticamente, puede desarrollarse con más precocidad, pues serían necesarias un menor número de mutaciones a lo largo de la vida.

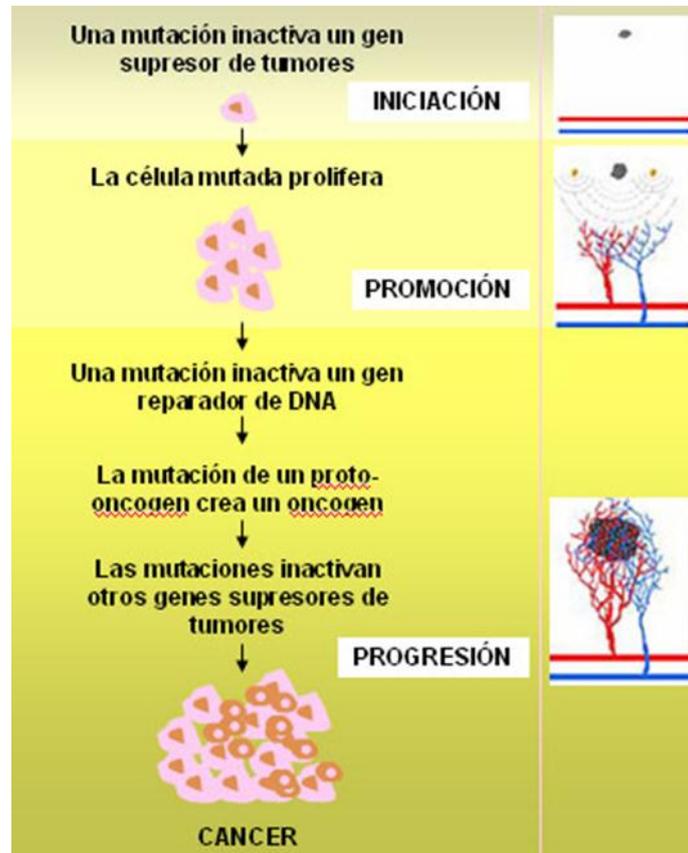


Figura 1. Procesos mutacionales a lo largo de la carcinogénesis.⁴

En la primera fase o fase de iniciación, es necesaria la acción de un agente iniciador, que puede ser una mutación congénita o un carcinógeno externo como, por ejemplo, la radiación ultravioleta o agentes químicos como los que se encuentran en el humo de tabaco, que provocan un daño en el ADN. Durante la segunda fase, llamada promoción, la exposición a un agente promotor, estimula a las células iniciadas a dividirse. Finalmente, la tercera fase o progresión tumoral, supone la adquisición de nuevas mutaciones o cambios epigenéticos que provocan un aumento de la malignidad de las células cancerosas pues le confieren la capacidad de invadir y metastatizar.⁴

1.3 Fisiopatología del cáncer

La fisiopatología del cáncer varía según los distintos tipos de tumores, su localización, su extensión y sus características biológicas. También hay que tener en cuenta la relación con el huésped.

En sus primeras fases, los tumores pueden ser de un tamaño reducido y no dar sintomatología, debido a su localización y a su velocidad de crecimiento. Por ejemplo, no es lo mismo una metástasis de 1 cm en el lóbulo frontal que en el tronco del encéfalo. Los tumores también mantienen un parasitismo con el huésped, nutriéndose de él y expulsando sus productos de desecho. En ocasiones los tumores, segregan sustancias que son indicadoras de su presencia, son los llamados marcadores tumorales que pueden ser hormonas, enzimas o antígenos que forman parte de inmunocomplejos. Algunas de estas sustancias además de ser indicadores de su presencia también producen los llamados síndromes paraneoplásicos.

Los fenómenos citomoleculares que tienen lugar durante la invasión de la matriz extracelular pueden describirse, según la Teoría de tres pasos que se representa en la figura 2.

La capacidad de difusión tumoral es tanto a nivel local (invaden) como a distancia (metastatizan). Los fracasos terapéuticos van a depender de la difusión.

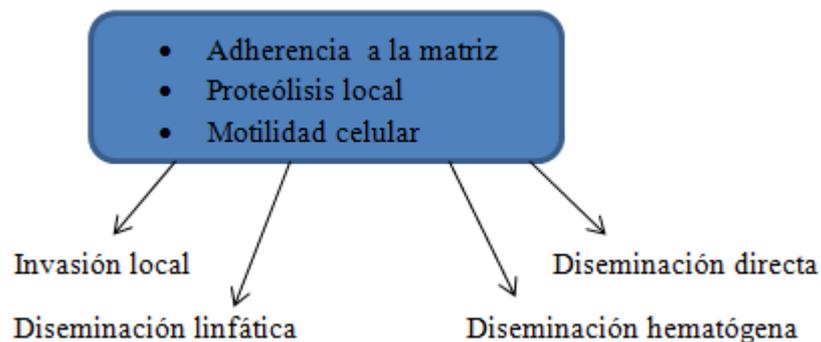


Figura 2. Difusión tumoral. Teoría de los tres pasos.³

En cuanto a la relación del tumor con su huésped varía con la progresión. Si bien al inicio, el huésped se opone al tumor, más adelante lo soporta pasivamente, llegando a proporcionarle nutrientes para su desarrollo y a eliminar los productos de desechos derivados de la lisis tumoral.

Las células tumorales deben superar todas y cada una de las barreras del huésped durante la cascada metastásica. En la superficie de las células tumorales se expresan algunos antígenos nuevos que deberían permitir que el huésped pudiera responder ante ellos. La neoplasia, sin embargo, puede evitar estos mecanismos antigénicos por medio de varios mecanismos:

- Generación de células T supresoras: el crecimiento tumoral incapacita a estas células para segregar linfocinas que activen otras células de defensa.
- Liberación de sustancias inmunosupresoras por el tumor: en neoplasias muy avanzadas, los tumores pueden inhibir la producción de respuestas inmunitarias de tipo humoral y celular.
- Presentación inadecuada de antígenos: para el desarrollo de una respuesta celular eficaz frente al tumor es necesario que los antígenos tumorales sean procesados y presentados a los linfocitos T de manera adecuada por los macrófagos. Si esto no sucede correctamente, se produce una sobreestimulación y activación deficiente por los macrófagos.
- Heterogeneidad de las distintas poblaciones celulares tumorales con distintos patrones de antígenos hace difícil su reconocimiento y control.
- Velocidad de crecimiento: en ocasiones impide la correcta actuación del sistema inmune.³

Por lo tanto, los mecanismos por los cuales un tumor puede dar sintomatología dependen de dos factores:

- Crecimiento tumoral: agresión y destrucción de órganos, creación de conflicto de espacio y ulceraciones.
- Metabolismo tumoral: la degradación del organismo por el consumo de los nutrientes, las reacciones del organismo ante la presencia de las sustancias producidas por el tumor, la disminución de la resistencia del organismo a infecciones y la liberación al torrente sanguíneo de sustancias tipo marcadores tumorales.¹

1.4 Epidemiología y causas del cáncer

La epidemiología es muy importante a la hora de relacionar la distribución y las causas del cáncer (las principales se recogen en la Tabla 1).

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial y se estiman unos 8,2 millones de muertes ocurridas en todo el mundo en el año 2012. Más del 60% de nuevos casos anuales se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica.⁶

El índice de mortalidad en los países desarrollados es superior en los hombres que en las mujeres, quizá porque los tumores predominantes en mujeres (mama o útero) suelen tener mejor pronóstico que los que predominan en hombres (pulmón, esófago, estómago o próstata) que presentan baja tasa de curabilidad.

Algunos cánceres están ampliamente distribuidos por el mundo, mientras que en otros existen grandes diferencias. Por ejemplo, el cáncer gástrico tiene una incidencia en Japón de 79,6 casos por cada 100.000 habitantes mientras que en Bombay es de 8,9. El cáncer de mama en mujeres americanas de raza blanca es de 82,7 y en Japón es de 22 por cada 100.000 habitantes.

Según tasas acumuladas que definen la probabilidad de adquirir un determinado cáncer hasta una determinada edad, existen evidentes diferencias entre el mundo desarrollado y el tercer mundo. Por ejemplo, la tasa en Canadá sería del 40% para los hombres y del 35% para las mujeres, mientras que en la India sería del 10% y del 12%, respectivamente.

También se pueden considerar como factores de riesgo, el estilo de vida y el ambiente. Un claro ejemplo, está en las poblaciones migratorias, donde estudios sobre poblaciones de emigrantes japoneses a EEUU, determina un aumento de la incidencia de cánceres gástricos y colorrectales.

Pese a que la mayor influencia parece derivarse del ambiente, en EEUU se observan distintos patrones de distribución dependiendo de la etnia a la que pertenecen. Así, por ejemplo, se observan diferencias en el cáncer de mama entre las mujeres de raza negra y raza blanca y entre ambas y las de origen hispano.

A finales del siglo XVII, se observó que el cáncer de mama era más frecuente entre las monjas religiosas que entre el resto de la población. Esto se puede atribuir a que el estilo de vida, es un claro factor de riesgo para determinados tipo de cáncer, ya que las monjas no tienen hijos.^{1,3}

También existe cierta relación entre algunas profesiones como los trabajadores del asbesto y su relación con el cáncer de pulmón y los mesoteliomas de pleura y de peritoneo. Sir Percival Pott describió la relación del hollín con el cáncer de escroto en los deshollinadores.^{3,5}

Hay diferencias entre los distintos niveles socioeconómicos y las diferentes localizaciones del cáncer, posiblemente relacionado por múltiples causas difíciles de identificar.

Las catástrofes ambientales o provocadas, tipo bombas atómicas o Chernobyl, ponen de manifiesto la relación entre las altas dosis de radiaciones con multitud de cánceres pero en especial los de tipo hematológico.

El 80-90% de los cánceres se producen por causas ambientales y por lo tanto son prevenibles, aunque también un amplio número de tumores se han relacionado con componentes hereditarios y genéticos y suelen ser consecuencia de alteraciones en los genes supresores o reparadores.

Tabla 1: Causas más estudiadas sobre el cáncer.³

Factores conocidos que aumentan el riesgo de cáncer
<ul style="list-style-type: none">• Tabaco Es la causa previsible de cáncer más importante. Se sabe que el riesgo está en relación directa con el número de cigarrillos fumados al día, así como el número de años que se lleva fumando. El riesgo se reduce al dejar de fumar. Un fumador que ha dejado de fumar tarda en igualar la esperanza de vida de un no fumador unos 10, 15 años.^{3,5}• Alcohol La asociación entre tabaco y alcohol aumenta las posibilidades.• Dieta Estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohortes entre poblaciones de un mismo país, arrojan datos evidentes de la asociación entre algunos tipos de dietas y algunos cánceres como los gástricos, colon y recto o esófago. Asimismo también se intuye un efecto protector en la ingestión de sustancias como los carotenos, ante cánceres como el de pulmón.• Ocupación Existe una gran cantidad de tumores que presentan una gran incidencia en determinadas industrias como las relacionadas con el asbesto, el radón, berilio, níquel...• Radiaciones La exposición al sol se ha relacionado con un incremento en la aparición de cánceres cutáneos.• Virus y bacterias Se cree que representan el 5% de todas las causas del cáncer. El virus de Epstein-Barr está relacionado con el linfoma de Burkitt. El cáncer de cérvix uterino es uno de los que se sospecha que puede tener su origen en un agente transmisible, el papilomavirus.• Fármacos Se calcula que el 1-2% de los tumores puede tener relación con fármacos. Los más señalados son los estrógenos, los alquilantes y algunos inmunosupresores.• Genéticos Se suele heredar la predisposición a determinados tumores que posteriormente se desencadenan por factores ambientales. Retinoblastoma, neurofrimomatosis, poliposis adenomatosa familiar, genodermatosis y otros.

1.5 Manifestaciones y consecuencias clínicas del cáncer.

Las manifestaciones generales del cáncer se pueden resumir en:

- Alteraciones analíticas: Se trata de alteraciones hematológicas, de las proteínas plasmáticas y otros componentes del plasma. Las más frecuentes son:
 - Anemia: presenta una génesis compleja en la que intervienen, además de las posibles hemorragias, un factor ferropénico por secuestro del hierro en el sistema reticuloendotelial, un factor aplásico por invasión tumoral de la médula ósea o por intoxicación de la misma y un componente hemolítico por los productos tóxicos circulantes.
 - Leucocitosis.
 - Coagulación intravascular, diseminada posiblemente por sustancias procoagulantes.
 - Hipoproteinemia y aumento de las α_2 -globulinas, la hipoproteinemia es fundamentalmente por hipoalbuminemia y el aumento de las α_2 -globulinas es una expresión de reacción del organismo con reactantes de fase aguda que lleva consigo un aumento de la velocidad de sedimentación globular.
 - Hiposideremia, se trata de otro fenómeno reactivo que es atribuible al secuestro del hierro en el sistema reticuloendotelial.
- Síndrome paraneoplásico: bajo esta denominación se engloban una serie de manifestaciones que tienen carácter excepcional, no solo por lo infrecuente de su presentación sino también por su índole aparentemente extraña a la naturaleza del tumor que las origina. Entre los más característicos, además de los síntomas de la caquexia tumoral, que también puede considerarse como manifestaciones paraneoplásicas figuran los siguientes: hematológicos, endocrinólogos, neuromusculares, hematológicos y cutáneos. Los mecanismos que provocan su aparición se pueden agrupar en:
 - Inmunitarios: autoinmunidad, inmunocomplejos o depresión inmune.
 - Endocrinos: a través de receptores ectópicos u hormonas inactivas.
 - Metabólicos: por la síntesis de proteínas anómalas o en cantidades excesivas. Factores de crecimiento, citoquinas, inmunoglobulinas o enzimas.
 - Estructurales: por modificación vascular o celular que permite el paso de sustancias a estructuras a las que normalmente no tendrían acceso.¹

- Caquexia tumoral (CT): es un término utilizado con frecuencia para describir un conjunto de síntomas entre los que están la pérdida involuntaria de peso, anorexia, saciedad precoz, atrofia muscular y astenia progresiva, palidez y desnutrición que se asocia a un mayor riesgo de disfunción orgánica y muerte. También puede aparecer fiebre sin estar obligatoriamente asociada a un proceso infeccioso.

Aunque la CT aparece en diversos pacientes con cáncer, se desconoce todavía la relación consecuente entre la CT y el grado de carga tumoral, tipo de célula tumoral o lugar anatómico de afectación. No está muy clara la etiología de la CT pero se sospecha que sea un conjunto de factores.^{7,8}

En el año 2008 se celebró en Washington una reunión de grupo de expertos para llegar a un consenso sobre una definición operativa de la caquexia y se determinaron los siguientes criterios:

<u>Criterio mayor</u>	<u>Criterios menores</u>
Pérdida de peso \geq 5% en los últimos 12 meses	Disminución de fuerza muscular Astenia Disminución del índice de masa grasa corporal Aumento de los marcadores inflamatorios (IL-6) Anemia (Hb<12g/dl) Hipoalbuminemia (albúmina <3,2g/dl)

Para el diagnóstico de caquexia es necesario un criterio mayor asociado al menos a tres criterios menores.^{9,10,11}

La CT se puede dividir en tres fases: la pre-caquexia, la caquexia y la caquexia refractaria.¹¹

La CT se presenta en alrededor del 50% de enfermos con tumor avanzado y casi en el 80% de pacientes terminales, siendo más frecuente en tumores gastrointestinales y de pulmón. La prevalencia de CT según el origen tumoral primario, es del 83-85% en neoplasias pancreáticas y gástricas; del 54-60% en neoplasias de pulmón, próstata y colon, y del 32-48% en neoplasias de mama, sarcomas, linfomas y leucemias. La CT puede ser la causa directa del fallecimiento del enfermo en más del 20% de los casos.^{8,10,11} Se acompaña de anorexia normalmente configurando el “Síndrome de anorexia-caquexia”.^{8,9,10}

Si bien la anorexia es casi un componente universal de la CT, ella sola no explica el desgaste total del paciente, porque los patrones no son los mismos que si fuera una pérdida de peso por inanición, ya que sus efectos catabólicos no pueden revertirse simplemente con un suplemento hipercalórico. Con lo cual, prevalece la teoría de que la CT se produce principalmente por alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor. Suele existir una actividad elevada de lipólisis

con la consecuente elevación de triglicéridos circulantes y un aumento en el recambio tisular proteico y un incremento de utilización hepática de lactato, generado principalmente por el tumor. Durante mucho tiempo se creyó que estos desajustes estaban producidos por algún factor segregado por el tumor o por la competencia por nutrientes entre el tumor y el huésped, pero en la actualidad se sabe que estos factores proceden de la respuesta del paciente al crecimiento del tumor.^{9,12} Se pueden identificar como responsables de la CT una serie de mediadores que se pueden clasificar atendiendo a su origen diferenciando entre mediadores de origen humoral, principalmente citoquinas y de origen tumoral.^{8,9,10,11.}

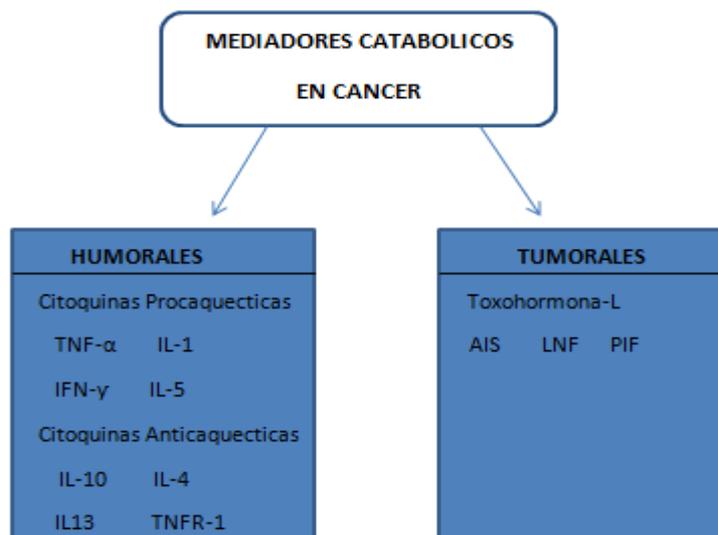


Figura 3: Mediadores catabólicos: TNF: factor de necrosis tumoral, IL: interleucina, IFN: interferón, AIS: factor inductor de anemia, LNF: factor movilizador de lípidos. PIF: factor inductor de proteólisis.^{8,9,10,11}

Aunque la aparición de la CT está muy asociada a la disminución de la ingesta oral, también existe un aumento de la utilización de las reservas energéticas. Los mecanismos por los cuales la CT se desencadena, son diferentes a los de la inanición, ya que en este caso los pacientes se adaptan reduciendo su metabolismo basal (MB), pero en el paciente canceroso puede incluso estar elevado. En el paciente canceroso no existe una adaptación a la reducción de la ingesta como en pacientes de ayuno y por lo tanto se producen alteraciones específicas en el metabolismo nutricional más propias de situaciones de agresión.

En relación a las alteraciones de los macronutrientes:

-En el metabolismo de los hidratos de carbono, se observa que el metabolismo anaerobio de la glucosa es la fuente energética de la mayoría de los tumores sólidos, ya que origina una mayor producción de lactato. La regeneración de glucosa en el hígado a partir del lactato está incrementada. Esta vía supone un gasto energético muy elevado porque el paso de lactato a glucosa requiere de 6 moléculas de ATP. También está incrementada la neoglucogénesis a partir de

aminoácidos como la alanina y de glicerol. Esto produce un aumento del gasto energético que contribuye a un estado hipercatabólico. La resistencia periférica a la insulina también es muy frecuente ya que puede aparecer entre un 40-60% de los pacientes.

-En el metabolismo lipídico, existe una mayor producción de ácidos grasos libres y glicerol circulante como consecuencia de la lipólisis. El factor lipídico tumoral y los factores hormonales catabólicos estimulan el AMP_c produciendo un catabolismo prolongado de los depósitos de grasa corporal. También es frecuente la hiperlipemia debida a una menor actividad de la lipoproteinlipasa y un aumento de la lipogénesis hepática.

-En el metabolismo proteico, existe una aceleración tanto del catabolismo como de la síntesis sin que está pueda frenar el estado hipercatabólico. El catabolismo afecta a todos los músculos y sobre todo al estado funcional del paciente, ya que aumenta la dependencia y disminuye la calidad de vida.¹² La disminución del volumen de masa muscular también puede afectar a otros compartimentos musculoesqueléticos como puede ser la musculatura respiratoria, se produce una disminución de la masa diafragmática que se asocia a una disminución de la ventilación pulmonar y un descenso de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas, disminuye la potencia tusígena, se producen atelectasias y la posibilidad de infecciones aumenta produciéndose neumonías, que es una de las causas más frecuentes de muerte por alteración de la musculatura respiratoria en el contexto de la desnutrición. La síntesis de proteínas se realiza mayoritariamente en la producción de sustancias reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, haptoglobulina y α -1-antitripsina disminuyendo las proteínas funcionales como la albúmina o la transferrina.^{13,14,15}

Todo esto se ve agravado con la inmunosupresión que provocan la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, ocasionando complicaciones infecciosas que en ocasiones llevan a replanteamientos terapéuticos o incluso a la supresión del tratamiento oncológico hasta la recuperación de la situación, lo que conllevará una menor respuesta a la radio-quimioterapia, o en su caso, una disminución de la tolerancia a este tipo de tratamientos. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de las cirugías y los tratamientos, conllevan estados de desnutrición que comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancia que contribuye a elevar los costes sanitarios y a un aumento de la morbi-mortalidad.^{8,11,13,14,15}

1.6 Tratamiento de la malnutrición asociada al cáncer

- **Valoración nutricional:** Los objetivos de la valoración nutricional en pacientes con cáncer no son otros, que mejorar el estado metabólico y funcional, la composición corporal y la calidad de vida durante el tratamiento.

Se comienza realizando una anamnesis de peso habitual perdido desde el inicio del proceso. Una pérdida mayor de un 5% del peso en un mes o mayor del 10% en los últimos 6 meses sugiere desnutrición.

Se investigan las posibles causas de la desnutrición, se realiza una encuesta dietética y se presta atención a las preferencias alimentarias del paciente. Es imprescindible recoger los datos antropométricos del paciente (peso, talla, percentiles, circunferencias).^{11,16}

Se complementa con pruebas bioquímicas, especialmente la determinación de proteínas plasmáticas, ya que éstas nos dan una idea del estado del compartimento visceral. Las más habituales son la albúmina, transferrina, prealbúmina y proteína ligadora del retinol (RBP). La excreción de creatinina en orina proporciona una estimación de la masa muscular. Todos estos parámetros pueden estar influidos por factores no relacionados con la desnutrición, con lo cual si se evalúan de forma aislada no son buenos predictores. Por ejemplo, el paso de albúmina del plasma al espacio extravascular se duplica en pacientes con CT.

La medición de estos parámetros bioquímicos junto con el método de cribado nutricional, Valoración Subjetiva Global (VSG) son índices con un alto valor predictivo para predecir la aparición de complicaciones. El descenso de albúmina se correlaciona con un aumento de la morbimortalidad de los pacientes oncológico y la prealbúmina es un parámetro cuyo ascenso indica una respuesta favorable al tratamiento nutricional.^{7,11,13,16}

La VSG es un método de screening de malnutrición en pacientes sometidos a cirugía, VIH o cáncer.^{8,17} En los últimos años se está utilizando una versión modificada de este método, que es la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VSG-GP), recogida en el anexo 1.

Se trata de un método diseñado por Detsky en 1987, en el Hospital General de Toronto, de estimación del estado nutricional a través de la historia clínica y la exploración física.¹⁸

Según los manuales consultados, la VSG o su versión modificada, el VSG-GP, es el método más aceptado para pacientes oncológicos frente a otros métodos de cribado también recomendados, como puede ser el Malnutrition Screening Tool (MST), porque permite una correcta predicción del estado nutricional.

En la VSG-GP se involucra al paciente en la evaluación, de forma que éste cumplimente la primera parte del cuestionario, que está referida a la historia clínica, mientras que el clínico completa la valoración, con la parte que hace referencia a los signos físicos. De este modo, se consigue disminuir el tiempo de realización y es un método que se puede llevar a cabo tanto a nivel ambulatorio como hospitalario.

El resultado de la VSG clasifica a los pacientes en tres grupos:

- Categoría A: pacientes con adecuado estado nutricional. Anexo 2
- Categoría B: sospecha de malnutrición o malnutrición moderada. Anexo 3
- Categoría C: pacientes que presentan una malnutrición severa. Anexo 3

Dependiendo de la categoría en la cual se clasifique al paciente se aplicarán distintos algoritmos de intervención nutricional como se recoge en los anexos 2 y 3.^{7,13,16,18}

Un estudio del año 2014, evalúa el Índice Nutricional Inflamatorio (INI) como un valor predictor de malnutrición en pacientes con cáncer de pulmón. El INI consiste en la determinación de los

niveles de albúmina y Proteína C-reactiva (PCR) y clasifica al paciente en riesgo o no de malnutrición asociado a su proceso tumoral.

Este estudio aclara, no obstante, que no basta con determinar el estado nutricional mediante este índice, sino que también es necesario combinarlo con otros métodos de cribado como pueden ser la VSG.¹⁹

- **Soporte nutricional específico:** Los objetivos del soporte nutricional en el paciente oncológico se pueden resumir en dos apartados:

- Proporcionar las calorías, proteínas y micronutrientes adecuados para cubrir las necesidades del enfermo y restaurar las alteraciones de la composición corporal.

- Disminuir la morbilidad, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.^{8,16}

En los pacientes malnutridos que reciben tratamiento activo anticanceroso, debe tomarse en consideración una intervención nutricional especializada en un intento por conservar la masa corporal magra cuando la ingesta de nutrientes es subóptima. Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) y de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) para el soporte nutricional especializado de adultos con cáncer son las siguientes:

- El soporte nutricional especializado (SNE) no debe utilizarse de manera sistemática en pacientes que se someten a operaciones extensas por cáncer.

- El SNE preoperatorio puede ser beneficioso en los pacientes moderada o gravemente malnutridos si se administra durante los 7-14 días previos a la intervención, pero hay que sopesar los beneficios potenciales del soporte nutricional y los potenciales riesgos del SNE en sí mismo y del retraso de la intervención.

- No se debe utilizar SNE de forma sistemática como añadido de la quimioterapia.

- No se debe utilizar SNE de forma sistemática en los pacientes que van a someterse a irradiación de cabeza y cuello, abdominal o pélvica.

- El SNE es adecuado en los pacientes que reciben tratamiento activo anticanceroso que están mal nutridos y que previsiblemente serán incapaces de ingerir y/o absorber nutrientes adecuados durante un periodo prolongado de tiempo.⁷

La selección de las fórmulas a utilizar debe hacerse en función de la capacidad gastrointestinal y la enfermedad de base. Existe una relación entre la malnutrición energético-proteica y respuesta inmune con disminución de células mediadoras, niveles de complemento, disfunción fagocitaria y menor respuesta secretora de anticuerpos. Se establece la posibilidad de utilizar distintos nutrientes para estimular el sistema inmune del huésped. Así aminoácidos, determinados nucleótidos, una proporción adecuada de ácidos grasos $\omega 3/\omega 6$ y ácidos grasos de cadena media y corta combinados con glicerol, pueden modificar la síntesis proteica y la respuesta inmune. Existe un gran interés por determinados nutrientes específicos que pueden tener efecto sobre el sistema inmunológico,

mejorar las funciones digestivas o de inflamación. Estos nutrientes, además de nutrir, pretenden tener un efecto terapéutico.¹³

Entre estos nutrientes, los de mayor estudio y evidencia científica en pacientes con cáncer son los ácidos grasos omega 3 y en concreto el ácido graso eicosapentanoico (EPA).

Los ácidos grasos omega 3 junto con los ácidos grasos omega 6 están incluidos en los llamados ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).

Los ácidos grasos ω 3 y ω 6 además de formar parte de la membrana fosfolipídica celular, también participan como precursores metabólicos de sustancias lipídicas conocidas como eicosanoides, los cuales juegan un papel importante en funciones de agregación plaquetaria, liberación de neurotransmisores, función vascular y respuesta a la infección de la actividad inflamatoria y la actividad del sistema inmune.^{7,20}

Los precursores de la síntesis intracelular de los eicosanoides, son miembros de las series ω 6 y ω 3, de los que son ejemplos, el ácido araquidónico (AA) y el EPA respectivamente. Pertenecen al grupo de los eicosanoides sustancias como las prostaglandinas, los leucotrienos, los tromboxanos, las prostaciclina y la lipoxinas. El proceso de formación de los eicosanoides está descrito en la figura 4 en el apartado de resultados.

Los ácidos grasos ω 6 más importantes son el linoleico, que está presente en la soja, el alazor y el maíz.

En lo que se refiere a los ácidos grasos de la serie ω 3, el primero de la serie es el ácido alfa-linolénico, que se encuentra en cantidades pequeñas, aunque suficientes desde el punto de vista de requerimientos nutricionales, en los aceites de colza y soja. Los demás ácidos grasos de la serie, son los ácidos eicosapentanoicos (EPA), (20:5 ω 3) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω 3), presentes en los animales acuáticos. Su grado de instauración y su longitud aumenta conforme lo hace la salinidad y la frialdad del agua, lo que permite la vida de los animales que los contienen, pues no se modifican sus grasas corporales a la temperatura del medio acuático que viven. La composición de estos PUFA es muy variable entre los distintos grupos de alimentos y detallamos algunos ejemplos en el anexo 4.

Desde un punto de vista bioquímico, el EPA y el DHA son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), de cadena larga y se denominan omega 3 porque el primer doble enlace está en el tercer átomo de carbono.

El EPA tiene 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces. Su fórmula química es la siguiente:



El DHA tiene 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces. Su fórmula química es la siguiente:



2. OBJETIVOS

Se sabe, a través de estudios epidemiológicos, que existe una relación causal entre el cáncer y la ingesta excesiva de algunos nutrientes como pueden ser los ácidos grasos saturados o el alcohol, y la disminución de nutrientes como algunos tipos de fibra, sustancias antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados. Estas modificaciones ambientales aumentan la incidencia de algunos cánceres como hígado, colon o mama.^e

El consumo de ácidos grasos monoinsaturados ω 9, como el oleico, ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3, como el EPA, y el DHA, se asocian a una disminución en la expresión de cánceres de mama, colon y próstata.

Tienen mayor relevancia en la prevención del cáncer los ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3, más en concreto el EPA y el DHA, que los ácidos grasos monoinsaturados ω 9, ya que estos últimos apenas participan en efectos preventivos o terapéuticos de algunos cánceres.

De distintos estudios que más adelante iremos describiendo, se sabe que los ácidos grasos ω 3 tienen efectos preventivos y terapéuticos sobre algunos tipos de cánceres y que modulan algunas consecuencias de los mismos, como puede ser la CT a través de mecanismos antiinflamatorios.

El objetivo principal del presente trabajo, es demostrar la evidencia existente entre los posibles efectos antiinflamatorios que pueden producir los ácidos grasos de la serie ω 3, más en concreto el EPA y el DHA, y sus consecuencias nutricionales y terapéuticas sobre los procesos tumorales.

En segundo lugar, estudiar la posible relación entre los ácidos grasos ω 3 y los ácidos grasos ω 6 y el ratio efectivo entre ambos sobre la CT, ya que se sabe que estos últimos tienen efectos proinflamatorios.

Por último, determinar cuál es la dosis más efectiva de ácidos grasos ω 3 sobre los procesos tumorales según la documentación revisada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para conseguir los objetivos planteados en el apartado anterior hemos hecho una revisión bibliográfica para la cual hemos realizado una búsqueda exhaustiva a través de las distintas fuentes bibliográficas por un periodo de tiempo con carácter retrospectivo no superior a 15 años, haciendo una excepción con uno de los estudios, Wigmore et al.²² (1996), por ser uno de los primeros estudios que relaciona la hipótesis del efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos ω 3 en pacientes con patología cancerosa.

El material utilizado para realizar la introducción, en su mayor parte, es a través de manuales y tratados.

Estos manuales se han obtenido a través de distintas bibliotecas públicas, (1,20: biblioteca de la universidad de Vigo,5: Biblioteca pública de Caixanova, 7: curso patrocinado por Abbott laboratorios, 13,14,15,16,18: biblioteca de la Unidad de Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).

En la realización de la introducción, se han consultado también los contenidos de los enlaces Web de las principales sociedades médicas oncológicas como la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica; www.seom.org), por su relevancia, evidencia e impacto científico a nivel nacional, Instituto Nacional del Cáncer, (www.cancer.gov), pagina web de impacto internacional y totalmente actualizado, donde se puede encontrar la información reciente y las ultimas noticias sobre el cáncer y sus tratamientos.

También se ha revisado la página web de SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral; www.senpe.com), encontrando el documento de Nutrientes Específicos de Pedro Pablo Garcia Luna.²¹

Para describir conceptos como caquexia tumoral se han buscado artículos como el de J.M Argiles, S. Busquets, F.J. Lopez-Soriano y M. Figueras.,⁹ a través de revistas de impacto como Nutrición Hospitalaria, utilizando términos como caquexia, cáncer y fisiopatología cáncer.

Se ha revisado la página web de la OMS (Organización Mundial de la Salud), revisando sus notas descriptivas sobre los datos oficiales de prevalencia e incidencia del cáncer a nivel mundial.

A través de la página Web de Abbott Laboratories (www.abbott.es) se han encontrado diversos estudios sobre el tema.

En cuanto al material revisado de estudios clínicos o artículos realizados sobre el tema a discutir, las principales fuentes bibliográficas se han obtenido a partir de las bases de datos públicas Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Elsevier (www.elsevier.com) o Scielo (<http://scielo.isciii.es/scielo.php>).

También se han utilizado revistas de impacto nacional como Nutrición Hospitalaria o Revista Española de Nutrición Humana y Dietética.

Los términos de búsqueda han sido: ácido eicosapentanoico, cáncer, omega 3, fatty acids, neoplastic cachexia.

4. RESULTADOS

4.1 Metabolismo de los ácidos grasos ω 3 y ω 6.

Los ácidos grasos de la serie ω 3, (α -linolénico, EPA y DHA) regulan la producción y la función de las citoquinas mediante la producción de prostaglandinas de las series 3 y 5 que son mucho menos activas que los compuestos proinflamatorios derivados de los ácidos grasos ω 6, disminuyendo la respuesta inflamatoria y atenuando la pérdida de peso inducida por el cáncer.

Los ácidos grasos ω 6, sobre todo el ácido linoleico, son precursores de sustancias con un alto potencial de proliferación celular como los eicosanoides, las prostaglandinas E_2 y F_2 , el tromboxano A_2 y el leucotrieno B_4 , mientras que la prostaglandina E_1 y los ácidos hidroxieicosatetranoicos son estimulantes de la angiogénesis. Todos estos procesos están anormalmente activos en el cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, piel, vejiga, cerebro e hígado. Por este motivo, el efecto de los ácidos grasos ω 3 y 6, ha sido estudiado en pacientes en diferentes tipos de cáncer, así como mediante ensayos *in vitro* como se representa en la siguiente gráfica.

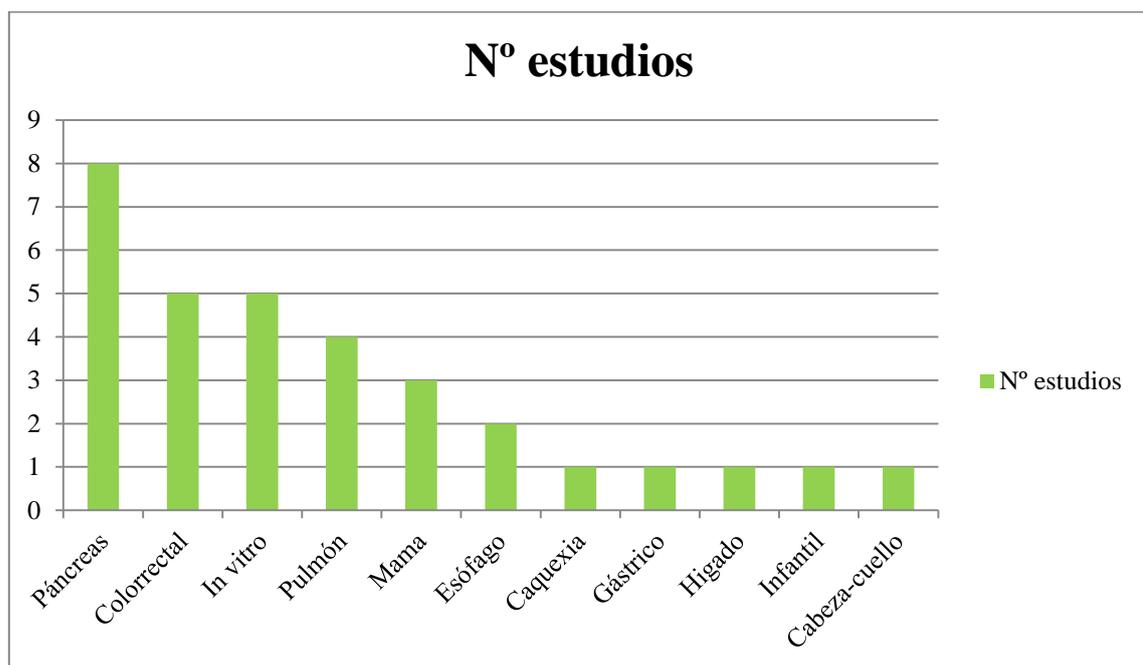


Figura 4: Número de estudios, del efecto de los ácidos grasos omega 3 y 6, en distintos tipos de cáncer.

La síntesis de eicosanoides, entre los que se encuentra las prostaglandinas y sus derivados, es producto del metabolismo de los ácidos grasos $\omega 3$ y 6 .

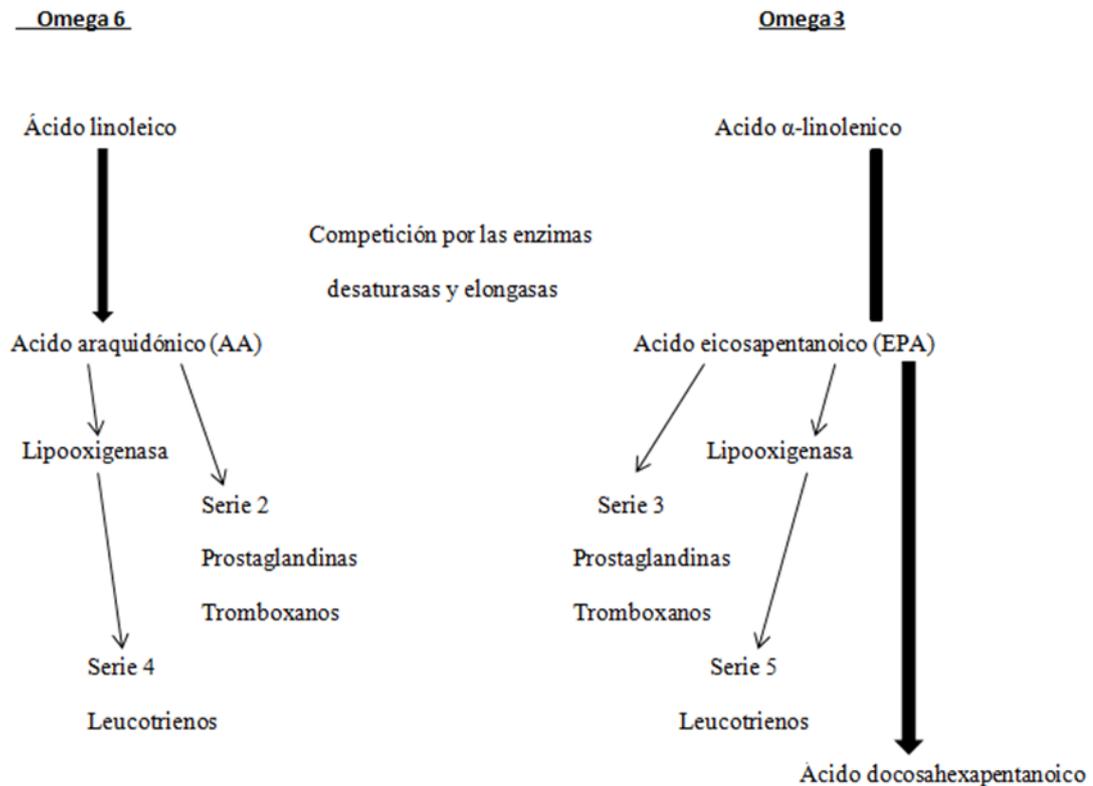


Figura 5: Producción de sustancias eicosanoides a través del metabolismo de los ácidos grasos $\omega 3$ y 6 .⁷

Las células de mamífero carecen de enzimas del tipo desaturadas $\Delta 12$ y $\Delta 15$, capaces de introducir dobles enlaces en los átomos de carbono 12 y 15 de los ácidos grasos, indispensables para la síntesis del ácido linoleico (omega 6; 18:2 $\Delta 9,12$) y el ácido α -linolénico (omega 3; 18:3 $\Delta 9,12,15$). Por tanto, estos ácidos grasos se consideran esenciales y es necesario incorporarlos a nuestro metabolismo mediante la ingesta de alimentos que los contengan.

Tras su obtención por medio de la dieta, estos ácidos grasos se almacenan preferentemente formando parte de los fosfolípidos de las membranas celulares. Cuando las células reciben estímulos específicos, se activan enzimas que hidrolizan los fosfolípidos de las membranas, dando comienzo al metabolismo de estos ácidos grasos esenciales. Tanto los ácidos grasos $\omega 3$ como los $\omega 6$, compiten por las enzimas desaturadas y elongadas, ya que comparten rutas metabólicas.

A pesar de que estas enzimas tienen una mayor afinidad por los ácidos grasos $\omega 3$, los ácidos grasos $\omega 6$ se encuentran en mayor concentración en los tejidos, ya que su ingesta predomina sobre los $\omega 3$ en las dietas occidentales.

A partir del metabolismo de ambos ácidos grasos se obtienen el ácido araquidónico (AA) y el EPA. El AA se convierte en compuestos eicosanoides de las series 2 y 4, mediante reacciones de oxidación, dando lugar a prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, que son sustancias altamente proinflamatorias. Esta reacción es esencial para los posteriores procesos en los que los ácidos grasos $\omega 6$ y $\omega 3$ son el sustrato de metabolitos lipídicos funcionales. La regulación de estos compuestos eicosanoides es fundamental en respuestas inflamatorias, inmunológicas y reproductivas, y va a depender de los precursores y competidores que se incorporan mediante la dieta. Entre los competidores está el ácido α -linolénico, que inhibe la conversión del ácido α -linolénico en γ -linolénico.

Los ácidos grasos EPA y DHA, resultantes del metabolismo del ácido α -linolénico, desplazan al AA de los compartimentos intracelulares reduciendo su metabolismo y disponibilidad, disminuyendo la producción de los eicosanoides con alto poder inflamatorio y produciendo efectos directos sobre la capacidad de adhesión de proteínas a las membranas y la expresión de moléculas de histocompatibilidad y de proteínas intracelulares básicas para el crecimiento y la división de las células.

Tanto el EPA como el DHA, producen resolvinas de la serie E y prostaglandinas de las series 3 y 5 que tienen un potencial inflamatorio bajo. Las resolvinas son mediadores químicos derivados de los ácidos grasos de la serie omega 3, el EPA (resolvinas E) y del DHA (docosanoides, incluyen resolvinas de la serie D y otros compuestos conocidos como protectinas) cuyo nombre se debe a que poseen efectos antiinflamatorios, inmunorreguladores y un potente poder de resolución de la inflamación.²¹

El metabolismo de los ácidos grasos $\omega 3$, puede además afectar a los mecanismos de transducción intracelular, lo que dificulta la movilidad de células cancerígenas, reduciendo así la capacidad de invasión local y metástasis en los procesos tumorales así como la expresión de genes asociados al metabolismo de los ácidos grasos $\omega 6$.

Por lo tanto es muy importante establecer un correcto balance entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 y omega 6.^{7,10,20}

4.2 Efecto de los ácidos grasos $\omega 3$ en pacientes con cáncer de páncreas.

Una vez establecido el metabolismo de los ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$ y por qué existe una relación tan estrecha entre ambos, se revisan los estudios clínicos realizados con estos nutrientes específicos y su efecto sobre patologías cancerosas. Se revisan un total de 32 estudios que están resumidos y descritos correlativamente por patologías en la tabla 2 adjunta.

Tabla 2: Uso de ácidos grasos omega 3 en la prevención, tratamiento del cáncer y de la caquexia tumoral. Estudios en pacientes con cáncer de páncreas.

Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Wigmore et al. (1996) ²²	2 grupos con cáncer pancreático, n=18 cápsulas de EPA y DHA (MaxEPA) 2 gr/día (máx.: 16gr/día) n=20 cápsulas de GLA 3 gr/día (máx.: 6gr/día) durante 3 meses.	-Efectos de EPA y DHA frente a GLA en aumento de peso. -Mejora de parámetros inflamatorios (PCR).	Grupo EPA: tolerancia total de 2 gr MaxEPA, no toxicidad, ganancia media de peso de 0,3kg/mes paralela a una disminución de [PCR]. La [EPA] en sangre 5,3% y DHA 3,5% y disminución de [AA]. Grupo GLA: disminución de peso mantenida salvo un paciente que ganó peso, no significancia de peso medio entre antes y después de administración de GLA.
Barber et al. (1999) ²³	20 pacientes con cáncer pancreático y pérdida de peso, reciben una suplementación que contiene 310 kcal, 16,1g/proteína y 1,09g/EPA.	-Evaluar el peso. -[EPA y DHA]. -Composición corporal. -Ingesta. -Gasto energético. -Estado general a las 3 y 7 semanas.	Completaron el estudio 18 pacientes a las 3 semanas y 13 a las 7 semanas. Toleraron una media de 1,9 botes de suplemento. Significancia estadística de ganancia media de peso de 1 y 2 kg a las 3 y 7 semanas respectivamente. Aumento medio calórico de 372 kcal/día. Aumento de [EPA y DHA] en plasma a las 3 semanas y significancia en el aumento de apetito.
Barber et al. (1999) ²⁴	18 pacientes con cáncer pancreático recibieron un suplemento rico en EPA y DHA, 18 pacientes con cáncer pancreático recibieron soporte normal, todos con pérdida de peso, comparados con 6 sanos durante 3 semanas.	-Concentración de PCR en pacientes con cáncer frente a controles. -Efecto de suplemento rico en EPA y DHA en las concentraciones de PCR y estado nutricional en pacientes con cáncer. -Cambios en [PCR] en todos los pacientes con cáncer.	Las concentraciones de valores bioquímicos (proteínas, albúmina, prealbúmina...) significativamente menores en grupo de cáncer frente a sanos. Las concentraciones de sustancias inflamatorias (PCR, antitripsina) significativamente más alto en el grupo de cáncer que en sanos. Significancia estadística en la ganancia de peso entre los que recibieron suplemento normal, + 1kg, y los suplementados con EPA, + 2,8 kg. La [proteínas] fue más elevada en el grupo suplementado con EPA que en los que recibieron suplemento normal.
Barber et al. (2000) ²⁵	16 pacientes con cáncer pancreático y pérdida de peso, pero sin patología asociada (diabetes, ascitis...) suplementados con 2 gr de EPA durante 3 semanas frente a sanos como grupo control.	Evaluar la respuesta metabólica a la alimentación y suplementación de EPA frente al grupo control. El peso se estudia por calorimetría indirecta y la composición corporal por bioimpedancia.	Después de las 3 semanas, el gasto de energía en los pacientes con cáncer fue relativamente menor en relación a los datos iniciales, el peso había aumentado un 9,6% media y los controles sanos no había cambios significativos. Se deduce que la suplementación de una dieta rica en aceite de pescado normaliza las respuestas metabólicas.

En el año 1996, un grupo de investigadores de Edimburgo, establecieron la hipótesis de que los pacientes con cáncer pancreático suplementados con aceite de pescado, podían experimentar una disminución de los efectos inflamatorios y un aumento de peso, con respecto al grupo control, suplementado con ácidos grasos $\omega 6$.

En el grupo tratado con aceite de pescado, se reclutaron 18 pacientes a los que se les administró una mezcla de EPA al 18% y DHA al 12% mediante capsulas, (MaxEPA). La dosis inicial fue de 2g/día, que fue incrementándose hasta alcanzar una dosis máxima de 16g/día. Los pacientes fueron evaluados durante 3 meses.

Para el grupo control, se reclutaron 20 pacientes que recibieron una infusión de ácido $\omega 6$ gamma-linolénico (GLA) por vía intravenosa durante 10 días. Pasado este periodo, los pacientes continuaron ingiriendo por vía oral GLA con una dosis inicial de 3g/ día que fue aumentándose progresivamente hasta alcanzar un máximo de 6g/día si toleraba.

Tras finalizar el estudio, se concluyó, que el grupo suplementado con aceite de pescado fue capaz de tolerar una media máxima de 12 gramos de aceite de pescado/día, lo que equivale a 2 g EPA/día, sin que se manifestara toxicidad, que los pacientes experimentaron una ganancia de peso media de 0,3kg/mes, (11 pacientes aumentaron de peso, 3 lo mantuvieron y 4 disminuyeron). La concentración de PCR aumentó, aunque no se mantuvo en el tiempo, la concentración de EPA en plasma aumentó un 5,3% de media y la de DHA un 3,5%. El aumento de ácidos grasos $\omega 3$, fue paralelo a una disminución de un 13,2% de AA. El grupo suplementado con capsulas de GLA continuó perdiendo peso, 5 de los pacientes sufrieron una pérdida de peso mayor y solo 1 ganó peso.

Con estos resultados, los investigadores concluyeron que la suplementación de aceite de pescado rico en ácidos grasos $\omega 3$ en pacientes con cáncer pancreático, alteraba significativamente la progresión de la CT, ya que aquellos pacientes que habían experimentado una pérdida de peso debido a la enfermedad, ésta se había ralentizado o incluso había revertido tras el estudio.²²

Más tarde, Barber, interesado por el posible efecto de los ácidos grasos $\omega 3$ en cáncer de páncreas, publicó algunos trabajos interesantes al respecto.^{23,24}

En el año 1999, sobre una muestra de 20 pacientes, estudió el efecto de un suplemento nutricional oral (SNO) enriquecido en $\omega 3$ (EPA + DHA), a una dosis de dos latas al día durante 7 semanas, analizando las modificaciones en el peso del paciente, las concentraciones de ambos nutrientes en plasma, la dosis tolerada por los pacientes y, en general, cómo esta suplementación afectaba sobre su estado general.²³

En el mismo año, el autor publicó otro estudio²⁴, con una muestra de 36 pacientes de cáncer de páncreas, a los que los dividió en dos grupos de 18 pacientes. A los individuos de uno de los grupos, se les suministró un suplemento de EPA+DHA y mientras, los del otro grupo tomaban un SNO normal estándar. Ambos grupos de enfermos se compararon con un grupo control formado por individuos sanos a los que no se les suplementaba la dieta.

En el primer estudio, los resultados le sugirieron que la suplementación de EPA y DHA mejoraba estadísticamente el estado nutricional y el estado caquético de los pacientes, lo que le llevó a sugerir el porqué de esta mejora. La hipótesis fue demostrada en el segundo estudio donde ya describió que estos nutrientes podían mejorar valores bioquímicos como la albúmina y la prealbúmina y disminuir sustancias inflamatorias como la PCR.^{23,24}

Al año siguiente, este mismo autor, quiso evaluar mediante calorimetría indirecta, el efecto de ese mismo SNO enriquecido en EPA+DHA, en pacientes con cáncer de páncreas con bajo peso y compararlos con pacientes sanos, que no recibían ningún tipo de suplementación.²⁵

Descubrió que el nivel de oxidación de las grasas fue significativamente más elevado en los pacientes con cáncer que en los sanos y que además, los primeros presentaban una relativa intolerancia a la glucosa. También, con este tercer estudio demostró, nuevamente, que después de recibir este tipo de suplementación, los pacientes mejoraban su composición corporal, el peso y que su gasto energético en respuesta a la alimentación, había aumentado significativamente.²⁵

Unos años más tarde, Fearon (2003),²⁶ publicó los resultados de un estudio multicéntrico internacional, en el que también participaron investigadores como Bauer (2004/05),^{28,29} sobre el uso de un SNO enriquecido en EPA en pacientes con cáncer de páncreas caquéticos, siguiendo con los hallazgos que ya habían hecho Wigmore y Bauer.

En este caso, se establecieron dos grupos, el experimental, al que se le suministró una dosis diaria de 2,2 gr de EPA, y el grupo control que recibió un SNO estándar durante 8 semanas. En este caso los pacientes toleraron una media de 1,4 latas de SNO en ambos grupos. Al finalizar el tratamiento, ambos grupos habían detenido la pérdida de peso generalizada, aunque en el grupo experimental la disminución de pérdida de peso era mayor y también se había parado la pérdida de masa magra. Según los investigadores los datos no eran estadísticamente significativos como para afirmar que un SNO enriquecido en EPA era más efectivo que una dieta estándar para atenuar la pérdida de peso, ya que ambos SNO fueron igual de efectivos en ese parámetro. Lo que el estudio sí que indica, es que la ingesta de la cantidad suficiente de EPA, puede favorecer una ganancia de peso y una mejor calidad de vida.²⁶

Tabla 2: Continuación: Estudios en pacientes con cáncer de páncreas.			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Fearon et al. (2003) ²⁶	Estudio clínico internacional, multicéntrico, randomizado a doble ciego, en paciente con cáncer de páncreas: -Grupo experimental(n=95) SNO de EPA (2,2g/día), -Grupo control(n=105) SNO sin EPA durante 8 semanas.	Efectos en el peso, masa muscular, ingesta dietética y calidad de vida. Toma de dos SNO.	Los pacientes estaban perdiendo una media de 3,3kg/mes. La media de ingesta fue de 1,4 SNO. Después de las 8 semanas la pérdida de peso había parado (E:-0,25kg/mes vs C: -0,37kg/mes), masa muscular (E: +0,27kg/mes vs C: +0,12kg/mes). La relación de la ingesta de suplemento con los cambios de peso y masa muscular fue significativa estadísticamente entre el grupo E y C. Los incrementos plasmáticos de EPA en el grupo E están asociados a su aumento de peso y masa muscular.
Moses et al. (2004) ²⁷	Estudio clínico, multicéntrico, randomizado a doble ciego con 24 pacientes con cáncer de páncreas, incluidos en el estudio de Fearon (2003). Grupo E(n=9): SNO con EPA. Grupo C(n=15) SNO sin EPA. Duración 8 semanas.	Evaluar el GET, GER, y el nivel de actividad física sobre los valores normales de los pacientes con cáncer tras el suplemento con/sin EPA.	Después de las 8 semanas no hubo cambios significativos en el GER, GET y nivel de actividad física en el grupo control. En el grupo experimental no hubo cambios en el GER pero el GET y el nivel de actividad física incremento significativamente. El aumento de actividad física se refleja positivamente en la calidad de vida.
Bauer et al. (2004) ²⁸	Estudio piloto de 8 pacientes con carcinoma de páncreas con pérdida de peso $\geq 5\%$ en los 6 meses previos y una esperanza de vida ≥ 2 meses recibiendo quimioterapia que tienen que consumir al menos una lata de SNO que contiene 1,1gr de EPA durante 8 semanas.	Efecto de la intervención nutricional en los resultados de la ingesta dietética, composición corporal, estado nutricional, capacidad funcional y calidad de vida.	De los 8 pacientes, 7 terminaron el estudio, 1 paciente abandonó el estudio por empeoramiento general. 6 pacientes recibieron gentamicina como tratamiento quimioterápico. Hubo un aumento significativo en la ingesta de proteínas (media de 0,3g/kg/día), total de energía ingerida (media de 36Kj/kg/día). Hubo un significancia clínica en el peso (media de 2,3 kg) y la masa muscular (media de 4,4kg) pero no hubo una significancia estadística. Los niveles de fosfolípidos en plasma estuvieron significativamente incrementados en un 0,84% frente a la media que era un 5,71%.
Bauer et al. (2005) ²⁹	Estudio clínico internacional, multicéntrico, randomizado a doble ciego. (Fearon 2003). 200 pacientes con carcinoma de páncreas con pérdida de peso $\geq 5\%$ en los 6 meses previos y una esperanza de vida ≥ 2 meses no habiendo recibido quimioterapia 2 meses antes. -Grupo experimental(n=95) consumen 2 latas de un SNO que contiene 1,1gr de EPA -Grupo control(n=105) 2 SNO estándar sin EPA durante 8 semanas.	Ingesta dietética (cuanto SNO pueden tomar), peso, masa muscular, y calidad de vida.	De los 200 pacientes, 185 fueron incluidos, 148 terminaron a las 4 semanas y 110 a las 8 semanas. De los 185 pacientes, 85 cumplieron la toma de mínimo 1,5 latas de SNO rica en EPA y 98 no. En promedio, hubo diferencias significativas en la ingesta de energía (501kcal), proteínas(25,4gr) y peso(1,7kg) entre los pacientes que cumplieron con la nutrición prescrita comparado con los pacientes controles que no cumplieron la pauta. No hubo diferencias significativas en la ingesta de energía en el total del grupo a las 8 semanas.

Uno de los colaboradores de Fearon, AWG Moses,²⁷ publicó en el 2014, otro artículo sobre el uso de un SNO enriquecido en EPA. En este caso, la muestra fue de 24 pacientes con cáncer de páncreas avanzado y con pérdida de peso que se dividieron en un grupo experimental, a los que se le suministró SNO enriquecido en EPA y un grupo control que recibió SNO sin EPA. En este caso se quiso determinar, después de 8 semanas, el gasto energético en reposo (GER), gasto energético total (GET), y la actividad física. En el grupo control no hubo cambios significativos y en el grupo experimental no hubo cambios en el GER pero sí que existieron cambios estadísticamente significativos en el GET y en el nivel de actividad física.²⁷

Bauer, otra de las colaboradoras del estudio inicial de Fearon, publicó dos nuevos estudios relacionados con el tema en los años 2004 y 2005.^{28,29}

El primero de ellos, analizaba una muestra de 8 pacientes con carcinoma de páncreas avanzado que estaban recibiendo un tratamiento de quimioterapia, que fueron suplementados con un SNO enriquecido en EPA (2 latas conteniendo 2,2 gr/EPA) durante 8 semanas. Se obtuvieron resultados clínicamente significativos pero no estadísticamente en cuanto a la ganancia de peso (+2,3 kg media) y de masa magra (4,4 kg media). En cuanto a la ingesta, hubo cambios estadísticamente significativos en proteínas, en total de energía ingerida, en fibra total diaria, y en el estado general.²⁸

El segundo estudio de Bauer, del año 2005,²⁹ con una muestra más amplia, de 200 pacientes con cáncer pancreático no operable, estudió el cumplimiento de la prescripción de 2 latas de un SNO enriquecido en EPA durante 8 semanas y cómo esto afectaba a la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes debían ingerir al menos, 1,5 latas de SNO y, tras el estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a las calorías ingeridas (501 kcal media), proteínas (25,4 gr media) y peso (1,7 kg media) entre los pacientes que cumplieron la prescripción y los que no cumplieron la pauta, en comparación con los datos basales. A las 8 semanas, sólo hubo diferencias en el peso y no en la energía ingerida en el total del grupo.^{28,29}

4.3 Efecto de los ácidos grasos ω 3 en pacientes con cáncer colorrectal.

El EPA también se ha utilizado en pacientes con cáncer colorrectal y sus efectos se han publicado en diferentes estudios como los que se resumen en la tabla y se detallan a continuación.

Tabla 2: Continuación: Estudios en pacientes con cáncer colorrectal.			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Jane A. Read et al. (2007) ³⁰	Estudio en fase II abierto con pacientes con cáncer colorrectal avanzado recibiendo quimioterapia se suplementan durante 9 semanas con un SNO rico en omega 3. N= 23	Comprobar los efectos de EPA en el peso y composición corporal, niveles de PCR, niveles de citoquinas y concentración de fosfolípidos plasmáticos.	Aumento significativo de 2,5 kg a las 3 semanas. La masa muscular se mantuvo. Hubo un aumento significativo de los niveles de energía, mientras que la calidad de vida se mantuvo. Los niveles de EPA aumentaron significativamente después de las 3 primeras semanas, mientras la PCR aumento hasta los 14,9mg/dl a las 3 semanas pero disminuyó al final del estudio. Hubo una correlación entre las concentraciones de citoquinas y la supervivencia. La suplementación de EPA mantiene el estado nutricional.
Anna Giros et al. (2009) ³¹	Estudio <i>in vitro</i> sobre células humanas cancerosas del epitelio del colon frente a células no cancerosas del epitelio del colon y el efecto del EPA y DHA sobre su apoptosis.	Estudiar el efecto de EPA y DHA en la inducción a la apoptosis de células cancerosas procedentes del epitelio del colon.	Los hallazgos sugieren que el EPA y el DHA inducen a la apoptosis de células cancerosas mediante la regulación de elementos clave de vías extrínsecas e intrínsecas en combinación con otros elementos quimioterápicos.
Trabal et al. (2010) ³²	Estudio prospectivo, randomizado, controlado con pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV con suplementación de 2 latas de suplemento enriquecido en EPA y consejo dietético. -Grupo EPA: n=5 -Grupo control: n= 9	Valorar el estado nutricional, ingesta dietética, calidad de vida relacionada con la salud y cumplimiento de quimioterapia.	Aunque no existió significancia estadística por el tamaño de la muestra, el grupo suplementado con EPA no experimentó interrupciones en el tratamiento de quimioterapia comparado con el grupo control, con más interrupciones debidas a toxicidad.
Kilic et al. (2012) ³³	Estudio prospectivo de cohortes en pacientes con cáncer colorrectal con evaluación de EPA añadido al protocolo estándar de quimioterapia preoperatoria. -Grupo EPA: n=40; EPA 2 bricks. -Grupo control: n=40	Evaluar la toxicidad, la calidad de vida, estado nutricional y la respuesta a la enfermedad, tiempo libre de enfermedad y supervivencia.	Grado 2 o más de diarrea y toxicidad gastrointestinal en un 80% de pacientes del grupo EPA y 92% del grupo control. Diferencias significativas en las escalas funcionales y de síntomas en el grupo de EPA. Al final del estudio la malnutrición era de un 6 y 32% en grupo de EPA y control respectivamente. Diferencias en el tiempo libre de enfermedad y aumento de supervivencia en favor del grupo EPA. El riesgo de recurrencia de enfermedad fue 4 veces más elevado en el grupo control.

Tabla 2: Continuación: estudios en pacientes con cáncer colorrectal.			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Omer Al-Taan et al. (2013) ³⁴	<p>Estudio clínico randomizado a doble ciego con examen del efecto de aceite de pescado en cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.</p> <p>-Grupo tratamiento: 9 con infusión intravenosa de nutrición enriquecida en omega 3.</p> <p>-Grupo control: 11 con infusión de nutrición parenteral total. Pruebas bioquímicas a 1,3,6,20,44,68 y 72 horas.</p>	<p>Determinar la concentración de EPA, DHA, AA y ácido linoléico en forma de fosfatidilcolina en plasma y en los eritrocitos al finalizar la infusión y a los 5 y 12 días después.</p>	<p>El grupo tratamiento mostró aumentos estadísticamente significativos en plasma y en los eritrocitos de EPA y DHA y disminución de fosfatidilcolina en plasma y ácido linoléico en los eritrocitos, con efectos mucho más evidentes después del periodo de infusión.</p> <p>En el grupo control los niveles de EPA y ácido linoléico volvieron a sus niveles de basales después de los 5 y 12 días, los niveles de DHA aumentaron aunque después volvieron a los estados normales.</p>
Cockbain et al. (2014) ³⁰	<p>Estudio clínico en fase a doble ciego, randomizado, ensayo placebo-control de EPA 2 gr/día en pacientes que se someten a cirugía de resección hepática por cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. (CCRMH)</p> <p>-Grupo control (n=43).</p> <p>-Grupo placebo (n=45).</p>	<p>-Índice Ki67 de proliferación celular en CCRMH.</p> <p>-Seguridad y tolerancia a EPA, contenido de ácidos grasos de tumor y positivo el índice de vascularización CD31.</p> <p>-Supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad.</p>	<p>La media de duración de tratamiento con EPA fue de 30 días.</p> <p>El grupo control de EPA tuvo una buena tolerancia sin complicaciones postoperatorias. Las células tumorales tratadas con EPA demostraron un aumento de un 40% de incremento.</p> <p>No diferencias en Ki67 pero sí que reducción de la vascularización en grupo control.</p> <p>El grupo control demostró una actividad antiangiogénica <i>in vitro</i>. En los primeros 18 meses después de la cirugía el grupo control obtuvo beneficios en la supervivencia total comparado con placebo aunque el ratio de recurrencia fue similar.</p>

Uno de los trabajos, es de la investigadora Jane A. Read et al.³⁰ que en el año 2007 estudiaron los efectos de un SNO enriquecido en EPA sobre el estado nutricional y sus posibles efectos antiinflamatorios. Los pacientes estaban llamados a tomar 2 latas de SNO enriquecido en EPA durante 3 semanas antes de comenzar a recibir quimioterapia y durante 9 semanas más tras comenzar el tratamiento. Los resultados obtenidos fueron que la media de ingesta fue de 1,7 latas/día de SNO y lo que indujo un incremento de 2,5 kg en el peso a las tres semanas. La pérdida de masa muscular, sin embargo, se mantuvo. La ingesta proteica y calórica disminuyó al comienzo de la quimioterapia. Los niveles de fosfolípidos en plasma aumentaron a las 3 semanas y los niveles de PCR disminuyeron con respecto a los niveles basales. Hubo también una cierta correlación entre los niveles de sustancias inflamatorias tipo IL-6 o IL-10 y la supervivencia y toxicidad.³⁰

Anna Giros et al. (2009),³¹ evaluaron la posible inducción a la apoptosis de células cancerígenas de tejido colorrectal mediante el uso de ácidos grasos ω 3. El estudio muestra cómo los ácidos grasos ω 3 son capaces, mediante la intervención de las caspasas, proteínas esenciales en los fenómenos de apoptosis, de inducir a las células cancerígenas a la apoptosis. Algunas caspasas también están implicadas en procesos de maduración proteica como en el caso de mediadores del sistema inmune del tipo de la interleucinas.³¹

El equipo del Hospital clínico de Barcelona, Trabal et al.³² publicó en el año 2010, un estudio sobre los posibles efectos beneficiosos de un SNO enriquecido en EPA y sobre la tolerancia a la quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. La muestra fue reducida, ya que sólo contaron con 13 pacientes, que debían de tomar 2 latas de SNO durante 12 semanas. Sus conclusiones fueron que los pacientes suplementados con EPA presentaron menos interrupciones de tratamiento quimioterápico debidas a toxicidad comparado con el grupo control.³²

En el año 2012, Kilic et al.³³ realizaron un estudio muy similar al publicado dos años antes por Trabal, en el que estudiaron, cómo podría afectar el uso de una SNO enriquecida en EPA a pacientes con cáncer rectal en la tolerancia a los tratamientos quimioterápicos preoperatorios.

Se sabe que los tratamientos quimioterápicos pueden provocar problemas de toxicidad, diarreas, estreñimientos, etc. Por lo que Kilic, propuso evaluar si el uso de este tipo de SNO podría disminuir esos problemas asociados a los tratamientos. Estableció dos grupos, uno de ellos con 40 individuos a los que se suministró con SNO enriquecida en EPA (2 latas /día; 2,2 gr EPA/día) y un grupo control sin SNO (n=40).

Una de las complicaciones habituales de los tratamientos quimioterápicos es la diarrea y según Kilic, este problema lo habían presentado un 55 y un 80% en el grupo experimental y grupo control respectivamente y que la toxicidad se había producido en un 40 y 92% respectivamente.

Todo esto llevó también a determinar, que el riesgo de recurrencia de la enfermedad era 4 veces más elevada en el grupo control, ya que según los expertos, esto se debe, en parte, a que problemas de elevada toxicidad y grados elevados de diarrea que provocan interrupciones de tratamientos quimioterápicos que disminuyen la supervivencia de los pacientes.³³

El estudio de Omer Al-Taani se realizó sobre el mismo tipo de patología, cáncer colorrectal con metástasis hepáticas, pero en este caso se evaluaron los cambios en los eritrocitos y en el plasma en cuanto al contenido en $\omega 3$ y $\omega 6$ en respuesta a la infusión intravenosa de los mismos. Los resultados demostraron que en el grupo experimental, tratado con estos ácidos grasos, se había incrementado el contenido de EPA y DHA en plasma y en los eritrocitos y, a su vez, había disminuido el ácido $\omega 6$. Estos datos llevaron a los investigadores a la conclusión de que los ácidos grasos $\omega 3$ por vía intravenosa en periodos cortos, podrían inducir a una disminución muy rápida de la inflamación.³⁴

Andrew Cockbain en el año 2014, realizó un estudio clínico randomizado en dos grupos, experimental, n= 43, y grupo control, n=45. El grupo experimental tenía que tomar 2 gr /día de EPA. Los objetivos del estudio eran evaluar el índice de proliferación Ki67, la seguridad y tolerancia de EPA, el contenido de ácidos grasos del tumor y cómo estos ácidos grasos pueden influir en la vascularización del tumor. El tratamiento duró entre 12 y 65 días. El tratamiento con EPA fue bien tolerado, sin complicaciones, el tejido tumoral contenía un 40% más de EPA en el grupo experimental. Aunque no hubo diferencias en el índice Ki67, se redujo la vascularización en el grupo experimental. Tras la intervención quirúrgica, en el grupo experimental se observaron beneficios en la supervivencia total frente al grupo control, aunque la recurrencia de enfermedad, en ambos grupos fue similar.

4.4 Efecto de los ácidos grasos $\omega 3$ en cultivos celulares: estudios *in vitro*.

Otro modelo de estudio del efecto de los ácidos grasos $\omega 3$ sobre el cáncer son los cultivos de células tumorales como se resumen en la tabla y se detallan a continuación.

Tabla 2: Continuación. Estudios <i>in vitro</i>			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Jinfeng Dai et al. (2013) ³⁶	Estudio <i>in vitro</i> del efecto de distintos ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) sobre células cancerígenas gástricas y células gástricas normales.	Efecto de distintos PUFAS(AA, EPA, DHA, GLA) sobre la inducción de la apoptosis de las células gástricas cancerígenas o no.	Los resultados sugieren que los PUFAS inducen a la apoptosis de células gástricas normales y cancerígenas y que ello, podría, en parte, estar asociado al proceso de peroxidación lipídica.
Alicia Zajdel et al. (2013) ³⁷	Estudio <i>in vitro</i> sobre la actuación de PUFAS en el crecimiento de células causantes de melanoma. 4 líneas de células de diferente origen, potencial metastásico y contenido melanómico.	Determinar el efecto de algunos PUFAS (AA, DHA, EPA), sobre la apoptosis y disminución de la proliferación de células cancerígenas.	Todos los ácidos evaluados mostraron una inhibición de la proliferación celular. La disminución de la proliferación asociada a la oxidación de proteínas y daño en el ADN fue observado para EPA y DHA. Para el AA no se mostró un efecto antiproliferativo. De los resultados obtenidos se sugiere que los efectos antiproliferativos de los ácidos grasos en células melanómicas, va a depender del tipo de ácido graso, de su concentración y también del tipo de células melanómicas.
Soyeon Jeong et al. (2014) ³⁸	Estudio <i>in vitro</i> sobre la relación entre la acción anticancerígena del DHA sobre 4 líneas de células cancerígenas humanas.	Determinar el efecto del DHA sobre la inducción a la apoptosis sobre marcadores inflamatorios (quinasas) y sobre células cancerígenas humanas.	Los resultados indican que la activación de MAPKS (protein-quinasas activadores de la mitogénesis) inducida por el DHA, es dependiente de provocar la regeneración especies oxígeno reactivas y considerar por ello un efecto citotóxico en las células cancerígenas.
Cheng-Chung Li et al. (2014) ³⁹	Estudio <i>in vitro</i> del efecto de EPA y DHA en células cancerígenas humanas de próstata a través de la observación del efecto en los macrófagos asociados al tumor.	Determinar los efectos del EPA y el DHA en la modulación de la migración e invasión de células cancerígenas de próstata inducidas por macrófagos asociados al tumor.	Los resultados indican que la administración de EPA y DHA reducen la migración, invasión y macrófagos quimiotácticos inducidos por macrófagos asociados al tumor tipo M2, el cual en parte debe estar explicado por la activación de PPAR- γ y disminución de actividad transcripcional de NF- κ B p65.

Jinfeng Dai en el año 2013, publicó un estudio *in vitro* sobre el efecto de ácidos grasos PUFA en el crecimiento de células cancerígenas gástricas en comparación con el metrotexato (fármaco quimioterápico). El metrotexato mostró menos acción supresora de crecimiento de células cancerígenas comparado con los PUFA's. Los resultados sugieren que los PUFA's inducen a la apoptosis de células gástricas normales y cancerígenas, y este efecto es atribuido en parte a los procesos de peroxidación lipídica.³⁶

La investigadora Alicja Zajdel et al, en el año 2013, propuso la posible asociación entre los ácidos grasos PUFA y la inhibición del crecimiento de células melanómicas.

Sobre varias líneas de células, se investigaron los efectos citotóxicos resultantes de la peroxidación lipídica y la formación de ROS que modifican las proteínas y los ácidos nucleicos.

Todos los ácidos usados (AA, EPA, DHA) mostraron un poder inhibitorio de proliferación celular. Los efectos observados fueron estadísticamente significativos y dependientes de la concentración. La disminución de la proliferación, asociada a la oxidación proteica y al daño del ADN, se observó, sobre todo, en las líneas celulares expuestas a EPA y DHA, siendo los efectos del DHA más pronunciados. El AA no mostró acción antiproliferativa. Por lo tanto, de los resultados obtenidos, los investigadores concluyeron que el efecto antiproliferativo en células melanómicas va a depender del ácido graso, de su concentración y también del tipo de célula melanómica.³⁷

Soyeon Jeong et al. en el año 2014, publicó un estudio *in vitro*, sobre la posible inducción a la apoptosis de células cancerígenas por medio del DHA, mediante la activación de protein-quinasas.

Los tratamientos con DHA disminuyen la viabilidad celular e inducen a la apoptosis mediante la activación convencional mitogénica de las protein-quinasas. La inducción de este mecanismo provoca la generación de especies oxígeno-reactivas (ROS) en la mitocondria que generan, un efecto citotóxico en las células cancerígenas.³⁸

En el mismo año, 2014, Cheng-Chung Li et al. también evaluaron, los efectos de EPA y DHA en la migración e invasión de células cancerígenas de próstata *in vitro*.

Los macrófagos asociados al tumor son sustancias de infiltración tumoral que inducen a la invasión y migración de células cancerígenas. Según los investigadores, la administración de EPA y DHA reduce la migración e invasión de estos macrófagos, el cual debería explicarse por la activación de PPAR- γ y NF- κ B p65.³⁹

4.5 Efecto de los ácidos grasos ω 3 en pacientes con cáncer de pulmón.

Los siguientes estudios descritos en la continuación de la tabla 2, están relacionados con el uso de ácidos grasos omega 3 en cáncer de pulmón.

En el 2006, Guarcello et al. evaluaron el efecto de un SNO enriquecido en ω 3 en pacientes con cáncer de pulmón. Se establecieron 2 grupos, el de intervención, con una n=26, recibiendo 2 latas de SNO y el grupo control, con una n=20 recibiendo 2 latas de un SNO estándar no enriquecido en ω 3 durante 60 días.⁴⁰

Los pacientes tuvieron una buena tolerancia al SNO. En el grupo suplementado con EPA se obtuvieron incrementos significativos en cuanto al peso, ingesta de calorías y de proteínas y por lo tanto, un aumento de la calidad de vida. En cuanto a parámetros bioquímicos, la albúmina y la prealbúmina, se ven incrementadas tanto en el grupo estudio como en el grupo control, pero la PCR se ve disminuida en el grupo estudio (0 días: 1,8; 60 días: 0,5) y en el grupo control aumentada (0 días: 1,39; 60 días: 4,6).

Por lo tanto, los investigadores concluyeron que sólo el grupo de estudio muestra aumentos significativos en peso, ingesta de energía y proteínas, calidad de vida, apetito, prealbúmina, albúmina y transferrina, así como una reducción de PCR.⁴⁰

La investigadora Rachel A. Murphy y su grupo, estudiaron el efecto de EPA a una dosis de 2,2 gr/día frente a un grupo control, sobre los parámetros nutricionales en pacientes con cáncer de pulmón.

Un total de 40 pacientes fueron reclutados, 16 suplementados con EPA y 24 en el grupo de no intervención. Los pacientes del grupo control experimentaron una pérdida media de peso de 2,3 kg y el grupo suplementado mantuvo su peso. También se concluyó que los individuos del grupo con mayor concentración en plasma de EPA tenían una mayor ganancia de masa muscular y que, aproximadamente, el 69 % del grupo experimental mantuvo o ganó masa muscular mientras el grupo control perdió una media de 1kg de masa muscular. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a masa grasa.

Se concluyó, finalmente que la intervención nutricional con 2,2 gr de EPA mejora el peso y la masa muscular durante los tratamientos de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón.⁴¹

Van der Meij en el año 2012, publicó un estudio sobre el efecto de ácidos grasos omega 3 y su impacto en la calidad de vida y estado funcional en pacientes con cáncer de pulmón.

La muestra era de 40 pacientes, el grupo intervención llamado a consumir 2 latas de un SNO enriquecido en ω 3 y el grupo control, un SNO estándar durante un tratamiento multimodal, recogiendo datos a las 3 y 5 semanas.

El grupo de intervención reportó un incremento significativo en los parámetros de calidad de vida, físicos, y de la función cognitiva comparado con el grupo control a las 5 semanas de estudio. En cuanto a efectos de mejora de la fuerza, no hubo cambios significativos en los grupos y el grupo de intervención tuvo una mejora en la actividad física que el grupo control no mostró después de las 3 y 5 semanas.⁴²

El último estudio revisado sobre el uso de EPA en cáncer de pulmón, es del año 2012, de los investigadores Finocchiaro et al.⁴³ que estudiaron el efecto de los ácidos grasos ω 3 en pacientes con cáncer de pulmón avanzado en tratamiento quimioterápico.

De la muestra de 33 pacientes, se dividieron dos grupos, el experimental con la toma de cápsulas que contenían 510 mg de EPA y 340 mg de DHA y el control con la toma de 850 mg de placebo durante 66 días. Se evaluaron los efectos antiinflamatorios y el estado nutricional en ambos grupos.

Tras el estudio, se concluyó que en el grupo experimental hubo un aumento de peso con respecto a los valores iniciales. En cuanto a los parámetros inflamatorios, hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR e IL-6, estando más bajos en el grupo experimental (Exp.=12,89 a 10,09 mg/l), (Control=11,50 a 27,09 mg/l).

Por lo tanto, concluyeron que la adición de EPA y DHA tiene efectos antiinflamatorios y antioxidativos, que pueden ser considerados como una excelente terapia preliminar antitumoral.⁴³

Tabla 2: Continuación. Estudios en pacientes con cáncer de pulmón			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Guarcello et al. (2006) ⁴⁰	Estudio randomizado a doble ciego de pacientes con cáncer de pulmón recibiendo quimioterapia. -Grupo intervención: n= 26 recibiendo SNO enriquecida en 2,2 gr de EPA. -Grupo placebo: n= 20 SNO estándar. Duración 60 días.	Determinar la influencia de una dieta rica en EPA en estado nutricional e inflamatorio de pacientes con cáncer de pulmón recibiendo quimioterapia, evaluando el peso, y parámetros inflamatorios como la albúmina, transferrina, PCR.	Incremento de 0,9 kg en el grupo intervención comparado con el grupo placebo a los 30 días. Los niveles de prealbúmina y transferrina a los 30 días, estaban aumentados en el grupo intervención y los niveles de PCR disminuidos a los 30 y 60 días en el grupo intervención. En los niveles de citoquinas no hubo cambios significativos durante el periodo de estudio en ambos grupos. Por lo tanto, sólo en el grupo de intervención hubo cambios significativos en el peso, energía y proteínas ingeridas, calidad de vida, apetito, prealbúmina, albúmina y transferrina así como una reducción de los niveles de PCR.
Murphy et al. (2011) ⁴¹	Estudio con pacientes de cáncer de pulmón recibiendo quimioterapia. -Grupo intervención: n= 16 con SNO rica en EPA: 2,2 gr/día. -Grupo placebo: n=24 con SNO estándar. Duración más de 6 semanas.	Determinar el efecto de EPA en comparación con la dieta estándar del grupo placebo en el peso, composición corporal relacionado a la masa muscular y grasa.	Los pacientes del grupo placebo experimentaron una mayor disminución de peso que el grupo de intervención, de los cuales los que mayor ganancia tenían de peso mayor concentración de EPA presentaban en plasma. El 69% del grupo suplementado con EPA aumentó o mantuvo la masa muscular, comparado con el 29% del grupo con dieta estándar. No se observaron diferencias en la masa grasa. Se concluyó que la suplementación 2,2 gr/ de EPA produce beneficios frente a una dieta estándar para el mantenimiento de del peso o de la masa muscular en pacientes con cáncer de pulmón durante la quimioterapia.
Van der Meij et al. (2012) ⁴²	Estudio randomizado a doble ciego con pacientes con cáncer de pulmón. -Grupo intervención: n=20 con suplementación en EPA -Grupo control: n=20 con SNO estándar durante 5 semanas	Investigar lo efectos de un SNO enriquecido en EPA sobre la calidad de vida, estado general, fuerza, y la actividad física de pacientes con cáncer de pulmón avanzado.	El grupo de intervención reportó un aumento significativo de los parámetros de calidad de vida, física y función cognitiva, estado general y de la función social que el grupo placebo al finalizar las 5 semanas. En el aumento de fuerza no hubo diferencias entre los grupos y el grupo de intervención tuvo un aumento de actividad física frente al grupo control a las 3 y 5 semanas.
Finocchiaro et al. (2012) ⁴³	Estudio con pacientes con cáncer avanzado de pulmón, doble ciego, multicéntrico, randomizado, intervención-placebo a recibir durante 66 días un tratamiento diario de: -Grupo intervención: n= 13, 4 capsulas de 510 mg de EPA y 340 mg de DHA -Grupo placebo: n= 14, 4 capsulas de 850 mg de aceite de oliva (ω9)	Determinar los efectos del EPA y DHA en las condiciones inflamatorias, oxidativas y estado nutricional en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia midiendo el peso corporal y los indicadores oxidativos y parámetros inflamatorios.	El grupo placebo tiene elevados valores de parámetros inflamatorios comparado con el grupo intervención y en cuanto a los niveles de indicadores oxidativos, están aumentados en el grupo placebo y disminuidos en el grupo intervención.

4.6 Efecto de los ácidos grasos ω 3 en pacientes de cáncer de mama.

El efecto de los ácidos grasos ω 3 también se ha estudiado en cánceres de mama.

En el año 2009, Jeongseon Kim et al.⁴⁴ realizaron un estudio de casos y controles sobre la posibilidad de que la ingesta elevada de ácidos grasos ω 3 redujera el riesgo de padecer cáncer de mama. Se reclutaron 358 pacientes de cáncer de mama y 360 controles y se determinó el consumo de pescado y aceites ω 3 derivados del pescado mediante un cuestionario de frecuencia de ingesta de alimentos. Con un intervalo de confianza del 95%, determinaron que una alta ingesta de pescado rico en ω 3, estaba relacionada con una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama tanto en mujeres pre como post menopáusicas.

En las mujeres postmenopáusicas la cantidad ingerida en el grupo de alto consumo era de 0,101g de EPA y 0,213 g de DHA al día comparado con el grupo control que consumía sobre 0,014g de EPA y 0,037g de DHA al día. Por lo tanto los investigadores concluyeron que un alto consumo de pescado está asociado con una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama y que la alta ingesta de ácidos grasos ω 3 se asocia inversamente con el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.⁴⁴

El estudio publicado por Bougnoux et al.⁴⁵ en el año 2009, hace referencia a la posibilidad de que el DHA pueda mejorar los resultados de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los investigadores, proponían que la membrana lipídica de las células tumorales podría ser más sensible a los tratamientos de quimioterapia si ésta, estaba enriquecida en DHA y para ello reclutaron a 25 pacientes a las que se les suministraba 1,8 gr de DHA diarios junto con su tratamiento de antraciclina. También evaluaron el tiempo de progresión de la enfermedad y de supervivencia. Con un seguimiento de 31 meses, la media de progresión de la enfermedad fue de 6 meses y la supervivencia, de 22 meses, llegando a alcanzar los 34 meses, una subpoblación evaluada que contenía una alta concentración de DHA en plasma. Por lo tanto, los investigadores concluyeron que la adición de DHA a los tratamientos de quimioterapia puede mejorar los efectos deseados del tratamiento.⁴⁵

El estudio más reciente encontrado sobre el uso de ácidos ω 3, es de Alfano et al.⁴⁶ y se publicó en el año 2012, en el que se investiga cómo la ingesta de ácidos grasos ω 3 y ω 6 puede influir en la fatiga e inflamación en pacientes que han sobrevivido a un cáncer de mama. Se realizó un estudio observacional sobre 633 pacientes, que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama y, mediante un cuestionario de ingesta de alimentos, un análisis bioquímico y la cumplimentación de otro cuestionario sobre la actividad física, se llegó a la conclusión de que la fatiga de estas pacientes estaba relacionada con altos niveles de PCR y que los elevados niveles de ω 6 también estaban relacionados con el aumento de PCR.⁴⁶

Tabla 2: Continuación. Estudios en pacientes con cáncer de mama.			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Jeongseon Kim et al. (2009) ⁴⁴	Estudio de casos(n=358) con cáncer de mama y controles(n=360), pacientes sanas, mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de pescado y ácidos grasos omega 3 derivados de pescado.	Examinar la asociación entre la ingesta de pescado y ácidos grasos omega 3 derivados del pescado con el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres coreanas.	La alta ingesta de ácidos grasos omega 3 está asociada a una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y post menopáusicas. Se observó una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama entre las mujeres postmenopáusicas que consumían más de un 0,101 g de EPA y 0,213 g de DHA /día comparado con el grupo de referencia que consumían menos de 0,014 g de EPA y 0,037g/día de DHA. Entre las mujeres premenopáusicas hubo una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama entre las que tenían una alta ingesta de omega 3 comparado con el grupo de referencia que consumían menos cantidad de omega 3.
Bougnoux et al.(2009) ⁴⁵	Estudio abierto en fase II para asegurar la eficacia y seguridad en pacientes de cáncer de mama metastásico, la ingesta de 1,8g/día de DHA con antraciclina. N= 25	Evaluar la eficacia y seguridad de la adición de un suplemento de DHA con el tratamiento de quimioterapia y la posible progresión de las metástasis viscerales y determinar la supervivencia y la progresión de la enfermedad.	Con un seguimiento de 31 meses la media de progresión de la enfermedad fue de 6 meses, la media de supervivencia total fue de 22 meses y alcanzando los 34 meses en el grupo de pacientes (n=12) con unos niveles elevados de DHA en plasma. El grado más común de toxicidad fue la neutropenia. El DHA tiene un potencial específico para los tumores específicos.
Alfano et al. (2012) ⁴⁶	Estudio con una muestra de 633 pacientes que sobrevivieron a un cáncer de mama se incluyen en un estudio sobre la fatiga, inflamación e ingesta de omega 3 y 6.	Mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de suplementos, análisis de determinación de PCR y de serum amiloide A y completar un cuestionario de escala de fatiga se analiza la posible relación con la ingesta de omega 3 y 6.	Los resultados fueron que los niveles elevados de PCR aumentan el riesgo de fatiga. Una ingesta elevada de omega 6 comparada con una elevada ingesta de omega 3 está asociada a un aumento de PCR y por lo tanto a un aumento de fatiga.

4.7 Efecto de los ácidos grasos ω 3 en otros tipos de cáncer.

En menor proporción, se ha investigado el uso de ácidos grasos ω 3 sobre distintos cánceres que se detallan en la continuación de la tabla 2.

En el estudio de Ryan et al.⁴⁷ en el año 2009, se evalúa el uso de un SNO enriquecido en EPA sobre la preservación de la masa magra en pacientes con cáncer de esófago. Se reclutaron 53 pacientes, divididos en 28 individuos del grupo experimental que son suplementados con 2,2 gr de EPA 5 días antes de la intervención quirúrgica y 21 días después y otros 25 individuos con una dieta estándar, con la misma pauta. Se evaluaron las posibles complicaciones, la respuesta a la fase aguda y el nivel de citoquinas. Los resultados observados fueron que los niveles de EPA en las membranas celulares, estaban incrementados en el grupo experimental y que no existieron mayores complicaciones en ambos grupos. El grupo experimental mantuvo intacta su composición corporal tras la intervención quirúrgica, mientras que el grupo control, perdía una media de 1,9 kg de masa magra comparado con el grupo de EPA que gana una media de 0,3 kg. También este mismo grupo presenta una atenuación en la presencia de sustancias inflamatorias, como pueden ser el TNF- α , IL-10 y IL-8 comparado con el grupo control.⁴⁷

En resumen, la adición de un SNO enriquecido en EPA de manera pre y postoperatoria puede prevenir la pérdida de masa magra en pacientes con cáncer esofágico.

Otro reciente estudio del año 2012, J. Sultan et al.⁴⁸ propusieron la hipótesis de que suplementar a pacientes con cáncer esofagogástrico con ω 3 antes de someterlos a cirugía, podría proporcionar una mejoría en la función clínica e inmunitaria. Para ello, establecieron tres grupos de pacientes:

- n=66, recibe una dieta enriquecida en EPA durante los 7 días previos y los 7 días postcirugía.
- n=63 recibe una dieta estándar hipercalórica sin inmunonutrientes, 7 días antes y 7 días postcirugía.
- n=66 recibe una dieta estándar después de la cirugía.

Tras el análisis de los datos, no hubo diferencias en cuanto a la morbilidad, estancia hospitalaria y mortalidad entre los grupos. Las concentraciones de EPA estaban elevadas en el grupo suplementado con el mismo y los ratios de omega 3/6 fueron los siguientes:

- grupo suplementado con EPA: 1,9:1
- grupo con dieta hipercalórica sin inmunonutrientes: 4,1:1
- grupo con dieta estándar postcirugía: 4,8:1

No existieron diferencias entre los grupos, en las concentraciones de linfocitos T y monocitos con que, los investigadores concluyeron, que aunque las concentraciones de $\omega 3$ estaban incrementadas, esto no suponía una mejora de la función inmunitaria de pacientes con cáncer de esófago sometidos a cirugía.⁴⁸

En la introducción de esta revisión habíamos documentado el impacto nutricional que producen procesos inflamatorios como la CT, en pacientes con cáncer, ya que ello puede provocar desequilibrios nutricionales graves que producen un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Mantovani et al.⁴⁹ propusieron diversos tratamientos en 2008 para combatir la CT. A través de este estudio, evaluaron cuál podría ser más efectivo y mejorar el estado nutricional de los pacientes con cáncer. Los grupos de investigación fueron los siguientes:

- 1) n=21 con acetato de megestrol
- 2) n=25 con SNO enriquecida en EPA
- 3) n=24 con L-carnitina
- 4) n=20 con talidomida
- 5) n= 20 combinación de todos los tratamientos.

La investigación duró 4 meses y los resultados fueron los siguientes:

- Incremento de masa magra: grupos 3, 4 y 5
- Disminución de GER: 1 y 5
- Incremento de la actividad física diaria: 2
- Disminución de TNF- α y de IL-6: 3 y 5
- Mejora de la fatiga: 3 y 5

Como los datos no fueron del todo concluyentes, los investigadores sugieren que el tratamiento más efectivo sería una combinación de todos.⁴⁹

Otro de los estudios revisados de reciente publicación, 2014, es el del investigador Ziran Wei et al.⁵⁰ sobre el uso de una dieta parenteral enriquecida en omega 3 tras una resección gástrica por un tumor cancerígeno. El objetivo de este estudio, como el de la mayoría, es comprobar si la adición de nutrientes específicos como los $\omega 3$, pueden modular la cascada inflamatoria que provoca el tumor y la propia intervención quirúrgica. Para ello, se reclutaron 48 pacientes con cáncer gástrico, previos a intervención quirúrgica y se dividieron en grupo experimental, n=26,

que recibió una dieta parenteral enriquecida en ω 3 y el grupo control, n=20 que recibió una dieta parenteral enriquecida en ω 6. Se recogieron datos bioquímicos tras la intervención y a los 6 días post operación.

Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al estado nutricional, así como en la función hepática y renal. Los niveles de marcadores inflamatorios (TNF- α =12,05 grupo experimental; 53,56 grupo control) y el ratio de complicaciones estuvo algo disminuido en el grupo intervención en comparación con el grupo control.⁵⁰

Los tres últimos estudios revisados están realizados en tumores también están muy relacionados con los posibles efectos de EPA y DHA.

El primero de ellos data del año 2012 donde Sawada et al.⁵¹ evaluaron el consumo de ácidos grasos ω 3 y su posible uso para la reducción del riesgo de cáncer hepatocelular. Para ello se realizó un estudio de cohortes prospectivo en una población Japonesa de 90296 individuos. Mediante un cuestionario de frecuencia se recogieron los consumos de alimentos ricos en ω 3.

Los resultados mostraron que existe una disminución del riesgo de padecer cáncer hepatocelular asociado a un elevado consumo de ácidos grasos ω 3, en concreto EPA, DHA y DPA (ácido docosapentaenoico).⁵¹

También hemos analizado un estudio realizado en pacientes pediátricos con diversos cánceres. Bayram et al. en el año 2009, evaluaron cómo un SNO enriquecido en omega 3 podía mejorar la pérdida de peso en pacientes pediátrico con cáncer, ya que numerosos estudios han demostrado que la reducción de peso dificulta la mejora de la CT.

Para ello, se reclutaron 52 pacientes diagnosticados de enfermedad maligna recibiendo tratamiento de quimioterapia. 33 pacientes recibieron un SNO enriquecido en ω 3 y 19 pacientes no recibieron ningún tipo de soporte nutricional. Los pacientes fueron revisados una vez al mes durante 3 meses y un subgrupo de pacientes fue evaluado a los 6 meses.

A los 3 meses, en el grupo experimental hubo diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso y hubo una remisión significativa de la enfermedad en comparación con el grupo control.

Por lo tanto los investigadores pudieron concluir que un SNO enriquecido en EPA y con un alto contenido en energía y proteínas, puede inducir una menor pérdida de peso en paciente pediátrico con enfermedad maligna.⁵²

El último artículo revisado es del Dr. Daniel De Luis Román et al.⁵³ importante endocrinólogo español, que ha publicado diversos estudios sobre la aplicación de la nutrición en patologías tan diversas como el cáncer y la diabetes.

El último trabajo es del año 2013 y estudia la adición de un SNO con diferentes dosis de ω 3 y arginina y su aplicación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y mejora de parámetros nutricionales.

Recogió una muestra de 40 pacientes divididos en dos grupos:

- n=20 que debía de tomar 2 latas de SNO.

- n=20 que debía de tomar 3 latas de SNO.

Los datos bioquímicos como la albúmina, prealbúmina, transferrina y niveles de linfocitos estuvieron incrementados en ambos grupos. Los parámetros de peso, masa magra y masa grasa estuvieron incrementados en el grupo suplementado con 3 latas de SNO. La tolerancia gastrointestinal fue buena en ambos grupos y tampoco hubo ningún tipo de complicaciones postquirúrgicas.

Por tanto los investigadores concluyeron que los SNO enriquecidos en EPA y arginina aumentan las concentraciones de proteínas en plasma y los niveles de linfocitos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello postquirúrgicamente.⁵³

Tabla 2: Continuación. Estudios en pacientes con otros tipos de cáncer.			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Ryan M. et al. (2009) ⁴⁷	Estudio a doble ciego, randomizado de pacientes con cáncer de esófago en dos grupos: -Grupo intervención: n=28 con dieta enriquecida en EPA(2,2gr/día) -Grupo placebo: n=25 con dieta estándar. 5 días preoperatoria y 21 días postoperatoria.	Examinar los efectos de una dieta enriquecida en EPA preoperatoria en el estado nutricional, metabólico e inmuno-inflamatorio y sus posibles complicaciones postoperatorias frente al grupo placebo que recibe una dieta estándar.	Los niveles de EPA estaban incrementados en el grupo suplementado con el mismo. No hubo diferencias en la incidencia de complicaciones postoperatorias. El grupo de EPA mantuvo todos los aspectos de su composición corporal después de la intervención mientras los pacientes del grupo de estándar perdieron cantidades significantes de masa magra, 1,9 kg, frente al grupo EPA. El grupo EPA tuvo una respuesta más atenuada frente a marcadores inflamatorios como el TNF- α comparado con el grupo estándar.
Sultan J. et al. (2012) ⁴⁸	Estudio sobre pacientes con cáncer y esofagectomía total o parcial divididos en tres grupos: -n=66, dieta enteral enriquecida en omega 3. -n=63 dieta estándar enteral durante 7 días pre y post cirugía. -n=66 suplementación estándar post cirugía.	Determinar el efecto de los omega 3 en los resultados clínicos y en la función inmunitaria post cirugía midiendo los ratios de morbilidad y mortalidad y concentración de ácidos grasos y niveles de monocitos y linfocitos T.	No hubo diferencias significativas en morbilidad, mortalidad, o estancia hospitalaria entre los grupos. Los niveles de omega 3 estaban elevados en el grupo de dieta enteral con omega 3. El ratio omega 6-omega 3 fue de 1,9:1; 4,1:1; y 4,8:1 en el día después de la operación para los tres grupos respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los monocitos o la activación de linfocitos T.
Mantovani et al. (2008) ⁴⁹	Estudio clínico randomizado en fase II para establecer los 5 brazos de tratamiento sobre la composición corporal de pacientes caquéticos a causa de un cáncer. Grupos: 1)acetato de megestrol 2) SNO enriquecido en EPA. 3)L-carnitina 4)talidomida 5) acetato de megestrol con un soporte nutricional de L-carnitina con talidomida.	Estudiar cuál de los 5 tratamientos propuestos es el más efectivo sobre el incremento de masa magra, disminución de gasto energético en reposo, aumento de la actividad física, disminución de marcadores inflamatorios como el TNF- α y mejora de la valoración de la fatiga en pacientes caquéticos por causa de un cáncer.	125 pacientes fueron reclutados, 95 en cada grupo. Los brazos 3,4 y 5 aumentaron su masa magra a excepción del brazo 2 que mostró un empeoramiento en este mismo ítem y en el gasto energético en reposo y en la valoración de la fatiga. El brazo 1 y 5 frente al 2 tuvo una mejora en el gasto energético en reposo, también hubo una mejora significativa en favor de la fatiga de los brazos 3 y 5 frente al 2. Disminución significativa del brazo 2 frente a los brazos 3,4 y 5 de los ítems de ganancia de masa magra, gasto energético en reposo y fatiga. El brazo 2 solo sugiere una mejora en el aumento de la actividad física. El estudio sugiere que el tratamiento más efectivo para la caquexia tumoral es una combinación de tratamientos.

Tabla 2: Continuación. Estudios en pacientes de otros tipos de cáncer			
Autor	Diseño	Objetivos	Resultados
Ziran Wei et al (2014) ⁵⁰	Estudio prospectivo, randomizado control sobre el uso de una nutrición parenteral enriquecida en omega 3 para pacientes después de una cirugía de tumor gástrico. Dos grupos: -Grupo intervención: n=26; NPT + omega 3, 6 días después de la cirugía -grupo control: n=26 NPT + aceite de soja, 6 días después de la intervención.	Determinar indicadores de nutrición, función inmunitaria e inflamatoria.	No hubo diferencias significativas en el estado nutricional, función hepática y renal, aunque los niveles inflamatorios y el ratio de complicaciones estaban disminuidos en el grupo intervención.
Sawada et al. (2012) ⁵¹	Estudio prospectivo de cohortes de pacientes con cáncer colorrectal (n=90.296Japoneses) que mediante un cuestionario de frecuencia durante 5 años se aplicó para saber su consumo de omega 3.	Determinar la asociación entre el consumo de ácidos grasos omega 3 y el riesgo de padecer un cáncer hepatocelular.	Casi todos los sujetos que consumían omega 3 tenían una asociación inversamente proporcional al riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular. El consumo de omega 3 parece proteger del desarrollo de padecer un carcinoma hepatocelular, incluso con sujetos con Hepatitis B y C, que son sujetos con una alta incidencia de cáncer hepatocelular.
Bayram et al. (2009) ⁵²	Estudio randomizado, prospectivo, abierto sobre pacientes pediátricos con cáncer con dos grupos: -Grupo intervención: n=33 SNO enriquecido en 2,18gr de EPA. -Grupo control: n=19 dieta normal. El periodo de tratamiento fue de 3 meses y un subgrupo estuvo 6 meses.	Determinar la mejora de peso, y remisión de la enfermedad en el grupo suplementado con EPA frente al grupo control.	Las tasas de remisión de la enfermedad a los tres meses en el grupo de intervención fue significativamente más elevada que en el grupo control. El grupo intervención experimento una significante menor perdida en el peso y en el IMC frente al grupo control.
De Luis D. A. et al (2013) ⁵³	Estudio clínico randomizado de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Dos grupos: 1) n=20; tomando 2 latas de SNO enriquecida en omega 3 y arginina. 2) n=20 tomando 3 latas de SNO enriquecida en omega 3 y arginina. Duración 12 semanas.	Determinar qué cantidad de SNO enriquecida en omega 3 y arginina puede mejorar los parámetros bioquímicos nutricionales.	Los parámetros de albúmina, prealbúmina, transferrina y niveles de linfocitos mejoraron en ambos grupos. El peso, masa grasa y masa magra, mejoraron durante el tratamiento en el grupo 2(3 latas de SNO). No hubo diferencias en el grupo 1 en cuanto a los parámetros antropométricos y la tolerancia fue buena en ambos grupo y tampoco hubo incidencias de complicaciones entre las dos fórmulas.

5. DISCUSIÓN

Los ácidos grasos ω 3, son ácidos grasos poliinsaturados esenciales para multitud de componentes funcionales y estructurales del cuerpo humano. Los podemos encontrar presentes en la naturaleza, en pescados azules, tipo sardinas o arenques y en algunos aceites de semillas. No obstante, se puede encontrar cierta cantidad de los mismos en aceites vegetales y en algunas nueces de nogal inglesas.

Hoy en día, también existen algunos alimentos enriquecidos con ω 3, como puede ser la leche o las margarinas y también se pueden encontrar SNO enriquecidos en ω 3. Los ácidos grasos ω 3 se han asociado con diversas propiedades y usos terapéuticos como pueden ser enfermedades arterioscleróticas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y también están implicados en procesos inflamatorios como puede ser la CT.

La CT es un síndrome común en ciertos tipos de cánceres, como puede ser el de páncreas, el cáncer colorrectal y el de pulmón, sobre todo en sus fases avanzadas. Existen diversos tratamientos quimioterápicos, aunque también se trabaja en tratamientos multimodales que puedan mejorar la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de estos pacientes.⁴⁹ Una de las terapias que ha sido recientemente estudiada, es el uso de aceites derivados del pescado, omega 3, mediante la suplementación en forma de SNO,²² cápsulas³⁵ o por vía intravenosa.³⁴

Ante la posibilidad de esta terapia, diversos investigadores han realizado estudios, en los cuales se han obtenido a conclusiones no del todo homogéneas, y que deberían de servir de modelos para poder continuar en la investigación del papel de estos ácidos grasos sobre pacientes con cáncer.

En la presente discusión, trataremos de extraer nuestras propias conclusiones a partir de los resultados obtenidos en los distintos estudios publicados en el apartado de Resultados.

- **Forma de presentación de los ω 3.**

De los 32 estudios revisados, el 35% de los estudios la metodología se basa en suplementar con ácidos grasos ω 3 en formato de SNO, es decir, no sólo se está aportando un suplemento, sino que también se están aportando nutrientes importantes para frenar la CT, como puede ser el aporte de calorías o de proteínas, tan necesario para la formación de masa muscular.

Los SNO son aquellos productos dietéticos que contienen fuentes concentradas de nutrientes y/u otras sustancias, con dosificación expresa y con un objetivo nutricional sobre las funciones fisiológicas, concebidos para lograr, precisamente, la ingesta de estos nutrientes en la dieta. Se engloban en el término “productos dietéticos destinados a usos médicos especiales” que han sido elaborados o formulados expresamente para el tratamiento dietético de pacientes bajo supervisión médica. Estos alimentos están destinados a satisfacer, parcial o totalmente, las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar

determinados nutrientes normales o metabolitos de los mismos, sea limitada, deficiente o esté alterada. También son útiles para los casos en que se precisen ciertos nutrientes determinados clínicamente cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta.

Los SNO se clasifican en las siguientes categorías:

- Alimentos completos con una formulación equilibrada en nutrientes, que si se consumen de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes pueden constituir la única fuente de alimento para las personas a las que van destinados.
- Alimentos completos con una formulación en nutrientes específica adaptada para determinadas enfermedades, trastornos o afecciones, que, si se consumen de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes pueden constituir la única fuente de alimento para las personas a las que van destinados.
- Alimentos incompletos con una formulación de nutrientes específica adaptada para determinadas enfermedades, trastornos o afecciones que no son adecuados para servir de alimento exclusivo.

Estos formatos de presentaciones de SNO, se aplican en todos los estudios revisados, pero sobre todo, el formato de SNO líquido enriquecido, se da en los estudios de páncreas, pulmón y colorrectal, aunque en el de Wigmore²², que fue el primer estudio realizado, se usaron cápsulas de $\omega 3$ en una determinada dosis que más tarde desarrollaremos. Como Wigmore²², Cokcain³⁰, también utilizó la suplementación en forma de cápsulas en su estudio sobre cáncer colorrectal y, Finocchiaro⁴³, en sus pacientes de cáncer de pulmón, suplementó en forma de cápsulas que contenían EPA y DHA.

Es importante destacar que en todos los estudios encontrados *in vitro*, se han utilizado moléculas de EPA y DHA o AA en líneas de células tumorales humanas, como es lógico en este tipo de estudios.

Otra forma de suplementación hallada, es la en forma de nutrición parenteral total, como en el estudio de Ziran Wei⁵⁰, en el cual, tras la intervención quirúrgica de resección gástrica parcial o total, mantenían durante 6 días a los pacientes con NPT enriquecida en $\omega 3$ en el grupo experimental o con NPT enriquecida en $\omega 6$ en el control.

Los periodos de tratamiento están entre las 5 y las 8 semanas. La media de tolerancia de SNO es de 1-1,8 latas y en la revisión de Murphy et al.⁵⁵, se concluye que el 95% de los pacientes a los que se les propone la suplementación con EPA, aceptan tanto el formato de cápsulas como el de líquido.⁵⁵

La reciente revisión de Weicang Wang⁶⁰, también hace mención a las distintas formas que existen de suplementar la dieta con $\omega 3$, como mezcla de EPA y DHA. Los autores afirman que este tipo de suplementación está muy extendido en EEUU, aunque los nutricionistas alertan del gran consumo de ácidos grasos $\omega 6$ que existe y que ello contrarresta el efecto de los $\omega 3$.⁶¹

- **Dosis, periodos de tratamiento y cumplimiento.**

En cuanto a la dosis más utilizada, en el trabajo Wigmore²² se comenzó con una dosis mínima de 2g/día de una mezcla de EPA y DHA, llegando a una dosis media máxima de 12g/día. En el grupo control se utilizó ω 6 con una dosis inicial de 3 g/día y un máximo de 6g/día si toleraban.

Dados los resultados que obtuvo Wigmore²² de ganancia de peso y reducción de los niveles de sustancias inflamatorias, los siguientes estudios realizados utilizaron dosis muy parecidas, 2,2g/día, pero, en estos casos, en forma de SNO enriquecido en ω 3. Esta metodología la aplicaron autores como Barber²³, Fearon²⁶, Moses²⁷ y Bauer²⁸.

Estos últimos, utilizan una dosis máxima de 2,2 gr de EPA en forma de SNO durante periodos de unas 8 semanas. Implicaban al paciente a tomar 2 latas de SNO pero en algunos estudios, los pacientes no lograban tomar toda la dosis indicada, por ejemplo Fearon²⁶, recogió datos de consumo de media de 1,4 latas o Bauer²⁹, que propuso un consumo de 2 latas de SNO pero que tan solo alcanzo consumos mínimos de 1,5 latas.

Estas dosis fueron utilizadas en pacientes con cáncer pancreático avanzado pero también hemos revisado otras patologías como el cáncer colorrectal.

En este caso, en el trabajo de Trabal³², al igual que en el de Kilic³³, se utiliza una dosis de 2 latas de SNO con 2,2g/día de EPA aunque durante 12 semanas. Al-Taani³⁴, usa una forma de presentación de NPT y utiliza una mezcla intravenosa comercial en la cual administra 6,25 g/ de EPA y DHA mientras Cockbain³⁰ utiliza 2 g/día de EPA libre.

Los estudios revisados *in vitro* o en animales, indican que el EPA inhibe el crecimiento del tumor y actúa como un contra-regulador de los mediadores originados por el tumor que producen caquexia. EPA ha atenuado el crecimiento de diversas células de carcinomas humanos en estudios *in vitro*^{36,37,57,59}. Los estudios *in vitro* con líneas celulares, aunque trabajan con dosis muy bajas, contrastan sus resultados con los de estudios *in vivo* y lo que permite que se llegue a conclusiones homogéneas.⁵⁴

En los estudios de cáncer de pulmón, las dosis estudiadas son mucho más homogéneas, en el 90% se utiliza una dosis de 2,2g/día entre 5-8 semanas y solo Finocchiaro⁴³, utiliza cápsulas con una concentración de 510 mg de EPA y 340 mg de DHA.

Los pacientes de cáncer de esófago se ven sometidos a importantes intervenciones quirúrgicas, que en ocasiones suponen tener que instaurar una sonda de gastrostomía¹⁶ y por ello, Sultan⁴⁸ utilizó una dieta enteral enriquecida en ω 3, Oxepa®, frente a una dieta estándar. En este caso, la dosis de ω 3 que aporta Oxepa®, es de 0,51g/100ml de EPA y 0,22g/100 ml de DHA. Ziran Wei⁵⁰, aunque estudia pacientes con cáncer gástrico, aplica un protocolo muy parecido, en este caso NPT enriquecida en ω 3 con una disolución al 10% y aportando 0,2g/kg de peso y día. El otro estudio sobre cáncer esofágico, utiliza una dosis de 2,2g/día⁴⁷.

Ya en los últimos estudios revisados, Mantovani⁴⁹, utiliza distintos SNO con dosis entre los 2-2,5g/día de EPA y De Luis⁵³ y Bayram⁵², utilizan de dos a tres latas de SNO enriquecido en omega 3, con una dosis de 2gr/ día de EPA.

Destacar, que sobre todo en cánceres de mama, se han realizado estudios epidemiológicos sobre frecuencia de consumo de ácidos grasos ω 3 y su efecto sobre la reducción del riesgo de padecer la enfermedad y su efecto sobre la mejora de la calidad de vida. Salvo el estudio de Bougnoux⁴⁵, que utilizó una dosis de 1,8g/día de DHA, el resto de estudios evalúan la cantidad de ω 3 que las mujeres ingieren en su dieta habitual sin ningún tipo de suplementación y cómo ello puede afectar al riesgo de padecer cáncer y a su calidad de vida tras la enfermedad. La calidad de vida es una medida importante en la investigación del cáncer donde la supervivencia puede estar limitada. Los parámetros físicos, tales como cambios en el peso y la masa muscular, están interrelacionados con las medidas de la calidad de vida y el resultado del impacto sobre el paciente. Por ejemplo, la pérdida de peso en muchos pacientes produce ansiedad y depresión, lo que provoca un descenso del apetito y de la ingesta de alimento. La pérdida de masa muscular puede producir debilidad y fatiga, lo que puede contribuir a la depresión y comprometer la toma diaria de alimento y el estado nutricional.^{44,45,46}

En la revisión de 2013 de Vaughan et al.⁶², afirman que las dosis recomendadas, según sus investigaciones indican que la suplementación con aceite de pescado es mayor de 3g/día o más de 1g de EPA y de 0,8g de DHA.

Por lo tanto, se puede concluir que la dosis más habitual y que es estadísticamente significativa en pacientes con cáncer, es entre 2 y 2,5g/día de EPA en forma de SNO^{23,24,25,26,27,28}. La otra forma de presentación más utilizada es en forma de cápsulas y las dosis suelen ser de 2g/día igualmente y con una duración de 30-60 días.^{22,30,41}

Otra forma de administración de nutrición enriquecida en ω 3 es a través de NPT, para cánceres con intervenciones quirúrgicas que impliquen una nutrición enteral y, en este caso, va a depender de las fórmulas comerciales, aunque están en dosis muy similares a los SNO⁵⁰.

En cuanto al cumplimiento, de los estudios se extrae que los pacientes no son capaces de tolerar las dos latas de SNO líquida, que el rango de cumplimiento está entre los 1,5-1,9 latas/día y que es mucho más fácil conseguir el cumplimiento por medio de la administración de cápsulas.^{23,29}

Por lo tanto podemos concluir que aunque los estudios no son totalmente homogéneos y no existe un grado de evidencia alto, la dosis más efectiva es de 2g/día para combatir la CT, que los tratamientos suelen durar entre 5 y 8 semanas y que en formato de SNO, los pacientes suelen tolerar una media de 1,5 latas.

- **Evidencia de los efectos de los ácidos grasos ω 3.**

- **Estado nutricional:**

Las medidas del peso son el mejor parámetro, cuando evaluamos el estado nutricional del paciente. Las medidas del peso pueden estar influenciadas por el edema, la ascitis y el estado de hidratación. Además, la determinación de la pérdida de peso no indica el tipo de tejido perdido, por ejemplo grasas versus proteínas. Aunque la ganancia de peso es el principal objetivo de la terapia nutricional en pacientes con CT, la estabilización del mismo también representa mejoras para estos pacientes. Así, tanto la estabilización como el aumento de peso, sirven para evaluar el estado nutricional de esta población de pacientes.

La masa muscular debe medirse junto con el peso total del cuerpo para valorar correctamente el estado nutricional. El peso total del cuerpo refleja el tejido graso y el muscular. La masa muscular contiene tejido metabólicamente activo y puede estar subdividido en un componente extracelular y en masa celular corporal. La masa celular corporal se considera de vital importancia porque contiene tejido activo que intercambia oxígeno, es rico en potasio, y oxida la glucosa. Ya que casi todo el potasio corporal es intracelular, un método estándar para medir la masa corporal celular consiste en monitorizar el potasio corporal total. La masa muscular se mide mediante análisis de la impedancia bioeléctrica.

Podemos afirmar, que, en el 90% de los estudios revisados, existe una ganancia media de peso que oscila entre los 0,9 y los 2,8 kg entre las 3 y 5 semanas. Barber, Wigmore y Read^{22,23,24,25} constatan esto en sus trabajos, mediante la utilización de las dosis de SNO y cápsulas de ácidos grasos ω 3 citadas en el apartado anterior. También se puede determinar que en los pacientes suplementados con EPA y DHA, la concentración de ambos ácidos grasos en plasma están elevadas, entre un 5,5 para el EPA y un 3,5 % el DHA.²²

Aunque hemos afirmado anteriormente que aproximadamente el 90% de los pacientes de cáncer de páncreas de los trabajos revisados ganaban peso, el estudio de Fearon²⁶, contradice este hecho ya que muestra que, aunque la pérdida de peso se detuvo con la suplementación, bien sea de EPA o de un suplemento normal, no había diferencias entre los grupos, concluyendo que ambas suplementaciones son igual de efectivas y poniendo así en entredicho los hallazgos publicados por Wigmore²².

Uno de sus colaboradores, Moses²⁷, evaluó, en este caso, el GER y GET y afirmó que no existían cambios entre los grupos. Un año más tarde, Bauer²⁸, demostró, que un aumento de 0,3g/kg/día de proteínas y de una media de 36Kj/kg/día, conllevaba un aumento significativo de peso, aunque no se traducía en aumento de masa muscular. Este grupo de colaboradores concluyeron en no existían diferencias importantes entre un SNO enriquecido en EPA y un SNO estándar.

A la vista de estos resultados el uso de EPA en el cáncer de páncreas no aporta resultados muy homogéneos.

En cuanto al cáncer colorrectal con metástasis hepáticas, además de evaluar el peso que según Read³⁰ aumentaba una media de 2,5 kg a las 3 semanas, existe consenso en que un buen estado nutricional junto con la disminución de las complicaciones provocadas por los tratamientos quimioterápicos, evitan la interrupción de los mismos. Así los resultados demuestran de forma muy homogénea que un paciente bien nutrido y con elevados niveles de EPA y DHA en plasma, experimentan la inducción apoptosis en las células cancerígenas y la disminución de la toxicidad de los tratamientos.

La quimioterapia es un tratamiento que afecta a todo el organismo. La severidad de sus efectos secundarios dependerá de los citostáticos utilizados, las dosis y esquema, el número de ciclos, la respuesta individual, las terapias concomitantes y el estado general del paciente.

Los efectos adversos que produce y que pueden influir en el estado nutricional del enfermo son variados: astenia, anorexia, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, estomatitis, glositis, faringitis, esofagitis, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo, malabsorción, alteración de la función hepática, y/o renal, entre otros.¹³

Cuando un paciente con cáncer colorrectal sufre episodios recurrentes de diarrea, habitualmente, es necesario interrumpir los tratamientos, lo que conlleva no cumplir con las pautas de tratamientos quimioterápicos o radioterápicos lo que favorece la progresión de la enfermedad. Estos estudios concluyen, que un paciente suplementado con EPA y DHA mejora su supervivencia y disminuye hasta 4 veces el riesgo de recurrencia comparado con grupos de controles que no se han suplementado con EPA y DHA.

La revisión de Shen et al.⁵⁶ (2012), afirma que la ingesta de una dieta rica en $\omega 3$, reduce el riesgo de cáncer colorrectal en hombres con un riesgo relativo de 0,87 y un intervalo de confianza de un 95%.

Otra patología muy estudiada con el uso de EPA, es el cáncer de pulmón, aunque, en este caso, los resultados son mucho más homogéneos. En general, el incremento medio de peso es de 1kg/mes con SNO enriquecido en EPA, porque los pacientes aumentan su ingesta. El trabajo de Murphy⁴¹, aporta datos que indican que alrededor del 69% de los pacientes suplementados con EPA y DHA mantienen o aumentan su masa muscular. Guarcello⁴⁰, también afirma que con la suplementación de EPA y DHA disminuyen los niveles de PCR lo que conlleva a una disminución de la CT pues el cáncer de pulmón es altamente caquético.

La CT en pacientes con cáncer disminuye en porcentajes elevados la masa muscular debido a la alta proteólisis, lo que conlleva también, una disminución de la musculatura diafragmática y aumentando la posibilidad de neumonías, que conducen a interrupciones de tratamientos que incrementan la morbilidad y la mortalidad. El mantenimiento de la masa muscular disminuye este tipo de problemas y la consecución de los tratamientos prolonga la supervivencia y la calidad de vida.

Los pacientes con cáncer de pulmón son tratados con tratamientos altamente agresivos (terapias combinadas de quimio y radioterapia) que provocan problemas de mucositis. La mucositis generalmente es de corta duración pero puede causar serias dificultades para la ingesta oral.¹³ Aunque no existe evidencia de que EPA y DHA puedan ejercer algún efecto, a diferencia de la glutamina, la pauta de un SNO enriquecido en EPA y DHA puede frenar la CT a través de sus efectos antiinflamatorios y disminución de la proteólisis.

Hay que pensar que los SNO son dietas líquidas completas que los pacientes suelen tolerar muy bien, evitan la saciedad sin restringir la dieta habitual del paciente por lo que ayudan a cubrir las necesidades calóricas y proteicas de su elevado metabolismo basal, ya que por su patología, en este caso cáncer de pulmón, suelen padecer estados caquéticos muy acusados y su ingesta no es suficiente.¹⁴

En cáncer de mama, más que evaluar la ganancia de peso, se han estudiado los niveles de sustancias proinflamatorias y la mejora de la tolerancia a los tratamientos quimioterápicos con el uso de suplementos de EPA y cómo ello resulta en una disminución de la fatiga y un aumento de la actividad física.⁴⁴

Existe un consenso general de que la suplementación de EPA disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres postmenopausicas⁴⁴, y que la disminución de los niveles de PCR en plasma está asociada a una disminución en el ratio omega 3/6.^{46,58}

Los estudios revisados en pacientes con cáncer de esófago tampoco son homogéneos, aunque sí que es evidente que la suplementación con EPA disminuye los niveles de TNF- α y de PCR disminuyendo, por tanto la CT.⁴⁷ En estos estudios, sin embargo, el peso no es evaluado ya que al pautar una dieta enteral, se pueden calcular fácilmente el GET del paciente y se puede aportar el total de calorías necesarias a través de la dieta enteral.

Los pacientes con cáncer de esófago están muy expuestos a sufrir estados de malnutrición como consecuencia de la imposibilidad de alimentarse, bien sea por el propio tumor o por las consecuencias de las intervenciones o tratamientos quimioterápicos.¹⁶ Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, incluidos el de esófago, la nutrición enteral por sonda puede estar más indicada que la oral, especialmente si existe disfagia o se prevé mucositis severa en el curso del

tratamiento. En estos pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, la vía de acceso puede ser transnasal o mediante ostomías siendo éstas últimas las más adecuadas. En muchos casos se suelen instaurar sondas de gastrostomía a través de las cuales se administran dietas enterales completas enriquecidas en inmunonutrientes como los $\omega 3$.¹⁶

En la nutrición enteral se deben emplear fórmulas estándar, aunque las enriquecidas en ácidos grasos $\omega 3$ podrían tener un efecto favorable sobre la CT. A pesar de ello, éstas últimas presentan resultados controvertidos en cuanto a la mejoría del estado nutricional o del estado general y no han demostrado mejoría de la supervivencia.¹⁴

La cirugía a la que se someten los enfermos oncológicos genera amputaciones que limitan su capacidad de autoalimentación. Además el trauma quirúrgico en sí mismo, produce una respuesta metabólica inmediata que supone un aumento en las necesidades nutricionales.

Complicaciones generales de la cirugía, como infecciones, dehiscencias, fístulas y síndrome de intestino corto, tienen también múltiples implicaciones nutricionales. También hay que tener en cuenta circunstancias concretas, como es el caso de pacientes que requieren ostomías, que pueden precisar la disminución de su ingesta oral para menguar el débito de la ostomía.¹³

Cabe destacar el interés del trabajo de Mantovani⁴⁹, en el que se comparan distintos tratamientos para la mejora del estado nutricional en pacientes caquéticos, como la mejora del apetito con el acetato de megestrol, o la talidomida, por su posible uso en la reducción de productos inflamatorios y, por supuesto, el uso de un suplemento enriquecido en EPA. En este caso, EPA, no obtuvo el efecto esperado y por lo tanto el autor concluyó que el mejor tratamiento para la CT es un uso multimodal de varios fármacos y suplementos nutricionales.

En menor proporción, aunque con resultados positivos se ha estudiado el uso de EPA en cánceres pediátricos con una dosis de 2,18g/día similar a las citadas en adultos, demostrándose que ralentiza la pérdida de peso y la disminución del IMC⁵².

La radioterapia externa, que es el tipo de radioterapia más frecuente, está asociada a complicaciones agudas y crónicas con implicaciones nutricionales muy importantes. La aparición de efectos secundarios depende de la zona irradiada, la dosis total y su fraccionamiento, la duración y el volumen irradiado, además de las terapias concomitantes. La irradiación de tumores de cabeza y cuello puede producir anorexia, aversiones a la comida, anosmia, estomatitis y gingivitis, dolor de boca y de garganta, odinofagia, disfagia, xerostomía, disgeusia y/o ageusia, caries, úlceras, osteorradionecrosis mandibular y trismus o fibrosis de glándulas salivares.

El trabajo de De Luis⁵³, se lleva a cabo en pacientes de cabeza y cuello sometidos a radioterapias y evalúa qué cantidad de SNO enriquecido en $\omega 3$ y arginina es efectiva. Tras su estudio, concluye que ambas cantidades de nutrición (2 o 3 latas de SNO enriquecidas en $\omega 3$ y arginina) son igualmente efectivos pero que el grupo que toma 3 latas sí que mejora sus parámetros antropométricos.

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial cuyos niveles se encuentran disminuidos en pacientes con cáncer, especialmente si se han sometidos a intervenciones quirúrgicas. Es un aminoácido con importantes acciones metabólicas y fisiológicas, debido a su participación en el ciclo de la urea a su papel fundamental en la síntesis proteica y de derivados como las poliaminas, a través de la ornitina, que son moléculas clave en el crecimiento y diferenciación celular. Entre sus efectos biológicos, se encuentran los siguientes: actúan como factores aceleradores de la cicatrización de las heridas, ejercen efectos beneficiosos sobre el balance nitrogenado y son mediadores de la liberación de catecolaminas, glucagón, insulina y somatostatina. En modelos experimentales, se ha documentado que reduce la tasa de metástasis y que estimula la síntesis de óxido nítrico, fundamental para la vasodilatación, el transporte de oxígeno y la citotoxicidad celular tumoral y bacteriana. Por ello, podría mejorar la entrada de aminoácidos en el músculo, que a su vez, podrían aumentar la síntesis proteica.

Tras la exhaustiva revisión de los estudios de suplementación de EPA en cáncer y a pesar de que los datos no son totalmente homogéneos, sí que se puede afirmar que a las dosis anteriormente citada de 2g/día de EPA, aumenta el peso, la masa muscular, disminuye el GER, el GET y ello conlleva un aumento de la actividad física y por lo tanto, una mejora de la calidad de vida, así como la disminución de la morbilidad y de la mortalidad.

- Ratio omega 3 y omega 6:

Los ácidos grasos omega 6 son intermediarios de las rutas de síntesis del AA, precursor de la síntesis de prostaglandinas inflamatorias y tromboxanos de la serie 2, sustancias relacionadas con elevados niveles de PCR.⁷

Un aumento de la ingesta de ácidos grasos $\omega 3$ está asociado con una reducción de la inflamación en supervivientes de cáncer, en comparación con datos observados en poblaciones sanas. La magnitud de la asociación es clínicamente significativa; por ejemplo, las mujeres con una ingesta menor de ácidos grasos $\omega 3$ en relación con los ácidos grasos $\omega 6$ tienen 4.5 veces más probabilidades de tener un altos niveles de PCR. La inflamación se asocia con una menor supervivencia entre los pacientes con cáncer.

De los estudios revisados sólo se ha encontrado esta asociación en dos, los de Alfano⁴⁶ y Sultan⁴⁸.

El primero investiga los efectos de los ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$ sobre la fatiga y la inflamación en supervivientes de cáncer de mama y para ello mide la ingesta de ambos ácidos grasos y analiza los niveles de PCR.

Los resultados obtenidos indican, que altos niveles de PCR aumentan el riesgo de fatiga y que niveles altos de ingesta de $\omega 6$ comparado con la de ácidos grasos $\omega 3$ se asocian con elevados niveles de PCR. La reducción del riesgo de fatiga con un aumento de ácidos grasos $\omega 3$, implica una reducción de los niveles de PCR.

El segundo estudio que demuestra esta asociación es el de Sultan⁴⁸, estableciendo, además, un ratio concreto entre ambos ácidos grasos. Mediante la comparación de 3 grupos de ensayo, uno con suplemento de EPA y los otros dos con dietas estándar pre y post cirugía para el segundo y solo postcirugía para el tercero.

Los ratios $\omega 6/\omega 3$ en el día después de la intervención fueron 1,9:1 para el grupo de EPA, 4,1:1 para el pre y postcirugía y 4,8:1 para el grupo postcirugía. Se evaluó cómo ello afectaba a la formación de linfocitos y monocitos concluyendo que no había diferencias entre los grupos.

De los estudios analizados, ninguno más establece un ratio entre ambos ácidos grasos, aunque sí que comparan el poder inflamatorio de los ácidos grasos $\omega 6$ frente a la capacidad antiinflamatoria que presentan los ácidos grasos $\omega 3$ para poder combatir la producción de las sustancias inflamatorias propias de la CT.

- Efectos sobre parámetros inflamatorios:

Como en los parámetros de peso y masa muscular los estudios revisados no aportan conclusiones del todo homogéneas, en el caso de la reducción de parámetros inflamatorios, tipo TNF- α , IL-6 e IL-10, los datos son totalmente homogéneos.

La CT es el resultado del estado avanzado de inanición producido por el descenso de la ingesta de alimentos y las anormalidades metabólicas y hormonales características de la interacción entre el tumor y el huésped. Las causas de la pérdida de peso inducidas por el cáncer y la progresión de la caquexia son multifactoriales, resultando de la ingesta de energía inadecuada, del aumento del gasto de energía, y de las anormalidades del metabolismo mediadas por las citoquinas proinflamatorias.

Estas anormalidades metabólicas distinguen la caquexia de otros tipos de pérdidas de peso asociadas con el cáncer. Aunque es conocido que en la CT se producen diversos cambios metabólicos, los mecanismos específicos no se conocen completamente y envuelven un elevado número de procesos.

Se ha observado que los pacientes con CT consumen hasta 800 calorías menos al día, que los pacientes sin CT. Además, la ingesta de calorías no provoca necesariamente un aumento de peso en pacientes con CT, hecho demostrado por la ineffectividad de los soportes nutricionales convencionales. Sin intervención, el paciente con pérdida de peso inducida por el cáncer progresa desde una leve pérdida de peso, a un desgaste muscular obvio, caquexia y muerte.

Las alteraciones metabólicas en el paciente oncológico, conllevan un estado hipercatabólico que normalmente está mediado por factores humorales y tumorales. El TNF- α elevado en distintas patologías que cursan con pérdida de peso; sólo se incrementa en el 50% de los pacientes oncológicos. Los efectos metabólicos inducidos por la administración de TNF- α , sin embargo, son similares a los observados en la CT ya que disminuyen los niveles y actividad de la lipoprotein-lipasa de manera que aumenta la lipogénesis hepática con incremento en los niveles circulantes de triglicéridos; inhibe el transporte de glucosa en el adipocito, aumentando su disponibilidad como sustrato lipogénico. Además, el tratamiento crónico con TNF- α provoca disminución de la proteína corporal, sobre todo en el músculo esquelético, con aumento en la tasa de degradación proteica.

Aunque la evidencia científica sugiere que el TNF- α es responsable de la mayoría de las alteraciones metabólicas, otras citoquinas pueden intervenir. La IL-6 estimula la gluconeogénesis hepática, el interferón γ tiene efectos similares y sinérgicos con el TNF- α .

La PCR se usa ampliamente como un marcador para la respuesta de la proteína en fase aguda. Unas cifras elevadas de PCR, constituyen un indicador pronóstico independiente de baja supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas. Aproximadamente un 40% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan elevadas concentraciones de PCR en el momento del diagnóstico, y esta cifra se incrementa hasta un 80% aproximadamente cuando los pacientes son terminales. En pacientes con cáncer de pulmón, la PCR es dos o tres veces más alta en pacientes con hipermetabolismo que en los grupos control.²⁶

Las citoquinas son un importante mediador biológico. Estos péptidos de bajo peso molecular participan en varias reacciones en el cuerpo y se usan para la señalización entre células inmunes. En el estado inflamatorio, las citoquinas y una gran variedad de células inmunológicas se producen en el lugar, en el que se ha producido el tumor o la herida. Las citoquinas causan numerosas alteraciones metabólicas locales y sistémicas. La presencia de un tumor induce cambios metabólicos, que, a menudo, se muestran poco tiempo después de la aparición del mismo. Las citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, están implicados en algunas de las alteraciones metabólicas observadas en la caquexia.

Los pacientes con cáncer y desnutridos, habitualmente presentan valores bioquímicos bajos de albúmina, prealbúmina. En los estudios revisados, concluyen que a través de la suplementación de SNO enriquecidos en $\omega 3$ se consigue la mejora de dichos valores en pacientes que los mantienen muy bajos.²⁴ Esta mejora de parámetros bioquímicos indicadores del estado nutricional está estrechamente relacionados con la excesiva producción de productos inflamatorios, por eso, de los estudios revisados, se extrae que en cuanto los pacientes mejoran su estado nutricional los valores inflamatorios disminuyen.²⁵

Además estudios como el de Finocchiaro⁴³, afirman que en pacientes de cáncer de pulmón suplementados con EPA frente a un grupo de pacientes con placebo, este último presenta valores de parámetros inflamatorios y oxidativos muy elevados con respecto al grupo experimental tras el tratamiento.

Por lo tanto podemos concluir con un grado de evidencia importante, que los ácidos grasos $\omega 3$ tienen efectos antiinflamatorios y que sirven como coadyuvantes de los distintos tratamientos que existen para combatir el cáncer.

6. CONCLUSIONES

-Los pacientes oncológicos presentan un alto riesgo de padecer desnutrición debido a la enfermedad y al tratamiento que éste precisa, por lo que deben ser valorados desde el punto de vista nutricional. La valoración del riesgo de desnutrición tiene que realizarse desde el comienzo, formado parte del manejo global de la enfermedad para poder establecer un plan de atención nutricional precoz.

-La atención nutricional se basará en la posibilidad de tratamiento antineoplásico y en el tipo de desnutrición. El plan de atención debe incluir los objetivos, el tipo de soporte y la vía de administración, así como el seguimiento necesario y la reevaluación periódica de su eficacia.

-No se debe utilizar de rutina la NPT en el paciente oncológico bien nutrido.

-El soporte con nutrición enteral no debe ser utilizado de rutina durante el tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Sus indicaciones se reducen al paciente que presenta desnutrición moderada o grave, siguiendo los mismos criterios que para los pacientes no cancerosos.

-En el paciente oncológico quirúrgico con desnutrición moderada o grave, si no es posible el uso de la vía enteral, se debe utilizar NPT preoperatoria durante 7-10 días previos a la cirugía, valorando los riesgos del retraso de la misma.

-En los pacientes quirúrgicos oncológicos normonutridos y desnutridos está indicada la NE con fórmulas enriquecidas en inmunonutrientes durante el perioperatorio.

-La NE precoz puede mejorar la recuperación de la función digestiva en el postoperatorio de la cirugía.

-El acetato de megestrol es el fármaco de elección en el paciente oncológico con CT para mejorar el apetito.

-Los SNO están indicados en pacientes oncológicos con desnutrición ligera como complemento a la dieta oral.

-Los ácidos grasos $\omega 3$ administrados en la dosis de 2g/día pueden ser beneficiosos en el paciente con CT, siempre que constituyan el suplemento de un aporte calórico y proteico suficiente.

-Existen diversas formas de presentación para alcanzar las dosis necesarias de $\omega 3$ en la dieta.

-Aunque los resultados no son del todo concluyentes sí que inducen a hacer recomendaciones dietéticas con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CT e incluso a contribuir a su prevención.

-Los ácidos grasos $\omega 3$ aportan efectos beneficiosos como la disminución de la respuesta inflamatoria, la producción de citoquinas proinflamatorias, atenúa la síntesis de proteínas de fase aguda (PCR), disminuye los factores inductores de la proteólisis y atenúa la pérdida de peso inducida por el tumor.

-De estudios *in vitro* se extrae que los ácidos grasos $\omega 3$ pueden regular el crecimiento de células cancerígenas.

-La utilización de SNO enriquecidos en $\omega 3$ durante periodos de 5 a 8 semanas mejora los valores de masa muscular, disminuye el gasto energético en reposo y el gasto energético total.

-La mejora nutricional de los pacientes cancerosos repercute positivamente en la práctica de actividad física, calidad de vida, proporciona una mejor tolerancia a los tratamientos antineoplásicos, disminuye la morbilidad, aumenta la supervivencia y mejora el estado psicofisiológico en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundamentos de fisiopatología. Mc Graw- Hill Interamericana A. Esteller Perez, M. Cordero Sanchez Universidad de Salamanca.
2. <http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula>
3. Lecciones de oncología clínica. Juan J. Cruz Hernandez ediciones Aran 1998.
4. <http://www.seom.org/>
5. Aspectos actuales del cáncer. Ciclo de conferencias. Real academia galega de ciencias. 2001.
6. Organización Mundial de la salud, nota descriptiva N° 297 Febrero de 2014; (www.who.int/es)
7. Core curriculum en apoyo nutricional, Abbott Nutrición, ASPEN, 2009.
8. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. P.P. Garcia-Luna, J. Parejo Campos y J.L. Pereira Cunill. Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl.3)10-6.
9. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. J.M Argiles, S. Busquets, F.J. Lopez-Soriano y M. Figueras. Departamento de bioquímica y biología molecular. Universidad de Barcelona. Nutr. Hosp (2006) 21 (Supl.3) 4-9
10. Caquexia en cáncer. Albert Tuca Rodriguez, Agnes Calsina-Berna, Jesus Gonzalez-Barboteo y Xavier Gomez-Batiste Alentorn. Med Clin (Barc). 2010;135(12):568-572
11. Cancer caquexia: impact, mechanism and emerging treatments. Vanessa C. Vaughan. Peter Martin. Paul A. Lewandowski. J Cachexia Sarcopenia Muscle (2013) 4:95-109
12. El síndrome de Anorexia-Caquexia. Vicente Alberola Candel. Servicio de oncología médica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. IX Congreso SEOM.
13. Actualización en Nutrición. Editores: Dr. Carlos Iglesias Rosado, Dra. Carmen Gomez Candela. 2000.
14. Guía clínica multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer. Consenso. 2008.
15. Nutrición y cáncer. 100 conceptos clave. Josep Maria Argiles. 2005.
16. Tratado de nutrición. Ángel Gil Hernandez. 2005.
17. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. C. Gomez Candela, L.M Luengo, A.I. Cos, V. Martínez Roque, C. Iglesias, P. Zamora y R. Gonzalez-Baron. Nutr. Hos. (2003) XVIII (6) 353-357.
18. Intervención Nutricional en el paciente Oncológico Adulto. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA).
19. The inflammatory-Nutritional Index; assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients. Carla Alberici Pastore, Silvana Paiva Orlandi and Maria Cristina Gonzalez. Nutr. Hosp. 2014;29(3):629-634
20. Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Coordinadores Prof. Dr. Jose Mataix, Prof. Dr. Angel Gil.
21. Nutrientes específicos. Hacia una nutrición clínica avanzada. Editores: Pedro Pablo Garcia Luna, Antonio Perez de la Cruz. [www. senpe.es](http://www.senpe.es)
22. Wigmore, S. J. et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutrition 12, S27-30 (1996).
23. Barber, M. D., Ross, J. A., Voss, A. C., Tisdale, M. J. & Fearon, K. C. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 81, 80-86, doi:10.1038/sj.bjc.6690654 (1999).
24. Barber, M. D., Ross, J. A., Preston, T., Shenkin, A. & Fearon, K. C. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. J Nutr 129, 1120-1125 (1999).

25. Barber, M. D., McMillan, D. C., Preston, T., Ross, J. A. & Fearon, K. C. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)* 98, 389-399 (2000).
26. Fearon, K. C. 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* 52, 1479-1486 (2003).
27. Moses, A. W., Slater, C., Preston, T., Barber, M. D. & Fearon, K. C. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 90, 996-1002, doi:10.1038/sj.bjc.6601620 6601620 [pii] (2004).
28. Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2005;13(4):270-4.
29. Bauer, J., Capra, S., Battistutta, D., Davidson, W. & Ash, S. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 24, 998-1004, doi:S0261-5614(05)00130-5 [pii] 10.1016/j.clnu.2005.07.002 (2005).
30. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(3):301-7
31. Giros A, Grzybowski M, Sohn VR, Pons E, Fernandez-Morales J, Xicola RM, et al. Regulation of colorectal cancer cell apoptosis by the n-3 polyunsaturated fatty acids Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic. *Cancer prevention research*. 2009;2(8):732-42.
32. Trabal, J., Leyes, P., Forga, M. & Maurel, J. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. *Nutr Hosp* 25, 736-740, doi:S0212-16112010000500009 [pii] (2010).
33. Kilic, D. P., Y.; Oguz, M. The effect of oral nutritional supplementation including EPA in rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy (CRT). *Clin Nutr Suppl*, 165 (2012).
34. Al-Taan, O. et al. Changes in plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in response to intravenous supply of omega-3 fatty acids in patients with hepatic colorectal metastases. *Lipids Health Dis* 12, 64, doi:10.1186/1476-511X-12-64 1476-511X-12-64 [pii] (2013).
35. Cockbain, A. J. et al. Anticolorectal cancer activity of the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Gut*, doi:10.1136/gutjnl-2013-306445 gutjnl-2013-306445 [pii] (2014).
36. Dai J, Shen J, Pan W, Shen S, Das UN. Effects of polyunsaturated fatty acids on the growth of gastric cancer cells in vitro. *Lipids in health and disease*. 2013;12(1):71.
37. Zajdel A, Wilczok A, Chodurek E, Gruchlik A, Dzierzewicz Z. Polyunsaturated fatty acids inhibit melanoma cell growth in vitro. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2013;70(2):365-9.
38. Jeong S, Jing K, Kim N, Shin S, Kim S, Song KS, et al. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells. *BMC cancer*. 2014;14:481.
39. Cheng-Chung Li, Yu-Chen Hou, CHiu-Li Yeh, Sung-Ling Yeh. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on prostate cancer cell migration and invasion induced by tumor-associated macrophages. *PloS ONE* 9(6): e99630. Doi:100.1371/journal.pone.0099630.
40. M. Guarcello, S. Riso, F. D`Andrea. EPA-enriched oral nutrition support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life. *Nutritional therapy and metabolism/Vol. 24* no. 4, pp. 168-175.

- 41.** Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(8):1775-82.
- 42.** van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, Sloomaker SM, Paul MA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(3):399-404.
- 43.** 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. *The British journal of nutrition*. 2012;108(2):327-33.
- 44.** Kim J, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, Kang HS, et al. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC cancer*. 2009;9:216.
- 45.** Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *British journal of cancer*. 2009;101(12):1978-85.
- 46.** Alfano CM, Imayama I, Neuhausler ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, et al. Fatigue, inflammation, and omega-3 and omega-6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1280-7.
- 47.** Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2009;249(3):355-63.
- 48.** Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, Kirby JA, Shenton BK, Seal CJ, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *The British journal of surgery*. 2012;99(3):346-55.
- 49.** Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition*. 2008;24(4):305-13.
- 50.** Wei Z, Wang W, Chen J, Yang D, Yan R, Cai Q. A prospective, randomized, controlled study of omega-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors. *Nutrition journal*. 2014;13:25.
- 51.** Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1468-75.
- 52.** Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson JL, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(5):571-4.
- 53.** de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, de la Fuente B, Cabezas G. A randomized clinical trial with two doses of a omega 3 fatty acids oral and arginine enhanced formula in clinical and biochemical parameters of head and neck cancer ambulatory patients. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(8):1090-4.
- 54.** Xavier Villanueva y Nuria Mach. Papel de los acidos grasos omega 3 en la prevención del cáncer de colon. *Rev. Esp. Nutr. Hum. Diet*. 2011;15(2):47-55.

- 55.** Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British journal of cancer.* 2011;105(10):1469-73.
- 56.** Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *The British journal of nutrition.* 2012;108(9):1550-6.
- 57.** Stephenson JA, Al-Taan O, Arshad A, Morgan B, Metcalfe MS, Dennison AR. The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated Fatty acids on the hallmarks of cancer. *Journal of lipids.* 2013;2013:261247.
- 58.** Azrad M, Turgeon C, Demark-Wahnefried W. Current evidence linking polyunsaturated Fatty acids with cancer risk and progression. *Frontiers in oncology.* 2013;3:224.
- 59.** Merendino N, Costantini L, Manzi L, Molinari R, D'Eliseo D, Velotti F. Dietary omega -3 polyunsaturated fatty acid DHA: a potential adjuvant in the treatment of cancer. *BioMed research international.* 2013;2013:310186.
- 60.** Vaughan VC, Hassing MR, Lewandowski PA. Marine polyunsaturated fatty acids and cancer therapy. *British journal of cancer.* 2013;108(3):486-92.
- 61.** Wang W, Zhu J, Lyu F, Panigrahy D, Ferrara KW, Hammock B, et al. omega-3 Polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins & other lipid mediators.* 2014.

Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente	
Peso actual.....kg Peso hace 3 meses.....kg	Dificultades para alimentarse: - Sí - No Si la respuesta es SI, señale cuál/cuáles de los siguientes problemas presenta
Alimentación respecto a hace 1 mes: - como más - como igual - como menos	- falta de apetito - ganas de vomitar - vómitos - estreñimiento - diarrea - olores desagradables - los alimentos no tienen sabor - sabores desagradables - me siento lleno enseguida - dificultad para tragar - problemas dentales - dolor ¿dónde?..... - depresión - problemas económicos
Tipos de alimentos: - dieta normal - pocos sólidos - sólo líquidos - sólo preparados nutricionales - muy poco	
Actividad cotidiana en el último mes: - normal - menor de lo habitual - sin ganas de nada - paso más de la mitad del día en cama o sentado	
Enfermedades:..... Tratamiento oncológico:..... Otros tratamientos:.....	Exploración física: Pérdida de tejido adiposo: - Sí. Grado..... ... - No Pérdida de masa muscular: - Sí. Grado..... .. - No Edema y/o ascitis: - Sí. Grado..... .. - No Úlceras por presión: - Si - No Fiebre: - Si - No
Albúmina antes del tratamiento oncológico:g/dl Prealbúmina tras el tratamiento oncológicomg/dl	

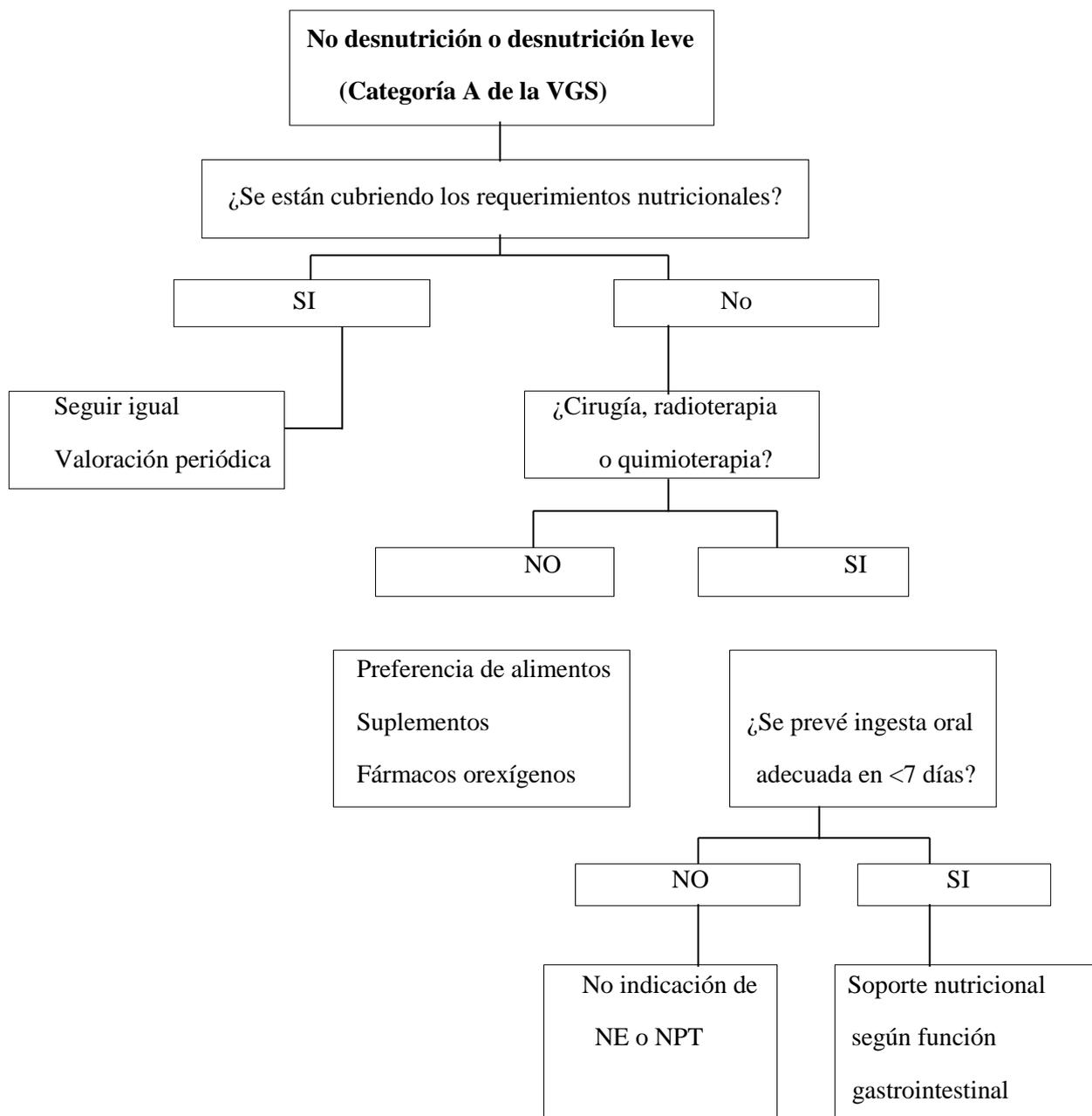
Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente

Teniendo en cuenta el formulario, señale lo que corresponda a cada dato clínico para realizar la evaluación final

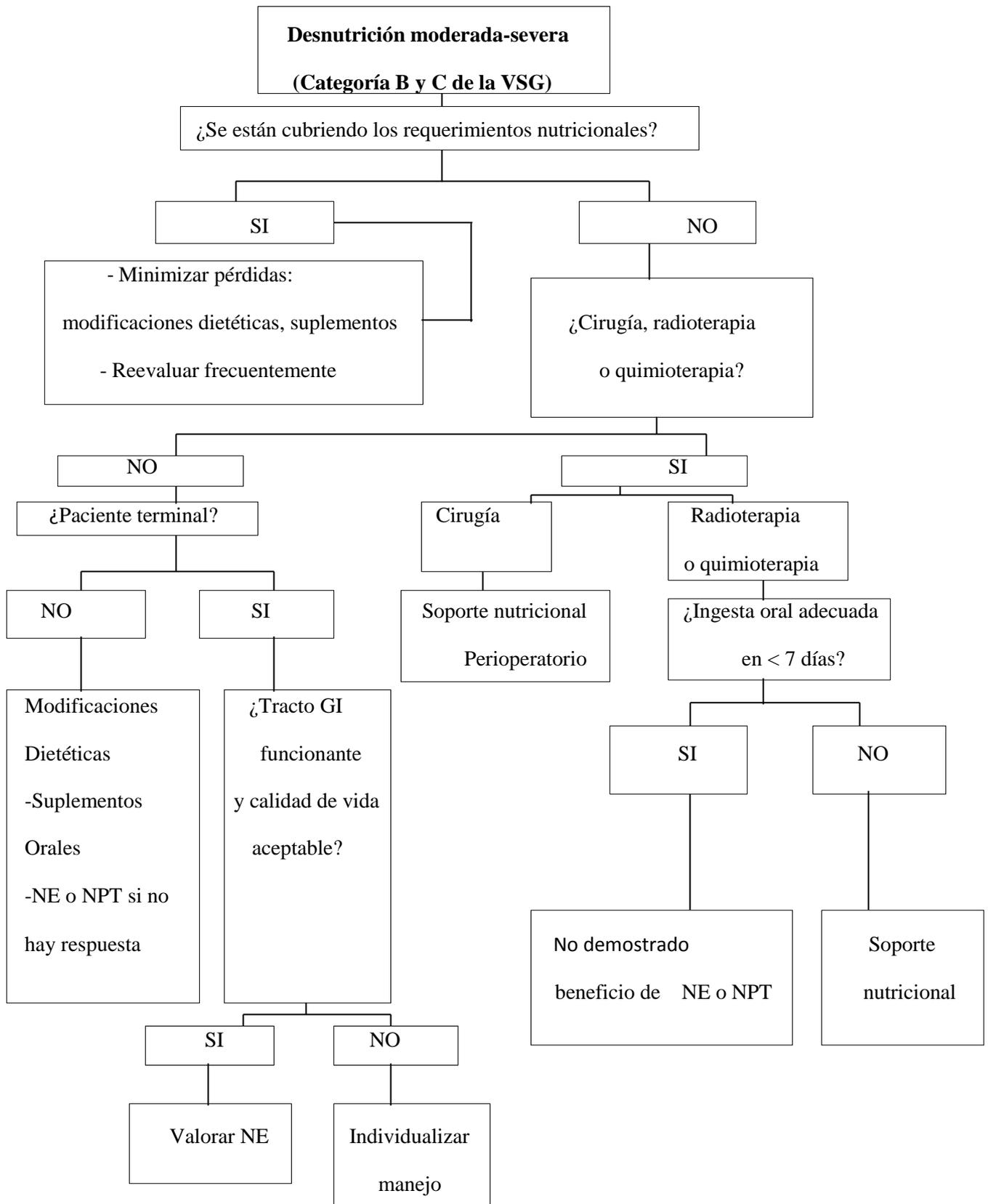
DATO CLINICO	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	deterioro leve moderado	deterioro grave
Impedimentos para ingesta	No	leves-moderados	graves
Deterioro de actividad	No	leve- moderado	grave
Edad	≤65	>65	>65
Úlceras por presión	No	No	Si
Fiebre/corticoides	No	leve -moderada	elevada
Tratamiento antineoplásico	Bajo riesgo	medio riesgo	alto riesgo
Pérdida adiposa	No	leve moderada	elevada
Pérdida muscular	No	leve moderada	elevada
Edema/ascitis	No	leve Moderado	importante
Albúmina (previa al tratamiento)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Prealbúmina (tras el tratamiento)	>18	15-18	<15
<u>Valoración Global:</u>	A: buen estado nutricional B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición C: malnutrición grave		
<u>Necesidades Calculadas:</u>	Kcal/día..... Proteínas.....gr./día		

ANEXO 1: Valoración Global Subjetiva Generada por el paciente.

(Proporcionado por el Servicio de Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Orense)



ANEXO 2: Intervención nutricional en pacientes oncológicos clasificados en la categoría A de la valoración global subjetiva (VGS).¹⁶ NE: Nutrición enteral; NPT: nutrición parenteral total.



ANEXO 3: Intervención nutricional en pacientes oncológicos clasificados en las categorías B y C de la Valoración Global Subjetiva (VGS).¹⁶ NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral; GI: gastrointestinal.

ALIMENTO	GRASA TOTAL	AGPI ω3	AGPI ω6	ω3/ω6
Pescados				
Anchoa	4,8	1,47	0,10	0,06
Arenque	13,2	1,81	0,32	0,17
Arenque graso	17,7	3,51	0,24	0,06
Caballa	16,1	2,8	0,50	0,17
Sardina	14,1	2,3	2,6	1,13
Salmon	7,8	1,8	0,27	0,15
Cangrejo	5,5	1,10	0,24	0,21
Merluza de Alaska	15,3	1,67	0,17	0,1
Caviar	17,9	3,74	0,99	0,26
Aceites de pescado				
Hígado de bacalao	99,9	19,75	0,94	0,04
Arenque	99,9	11,86	12	1,01
Lacha	99,9	28,14	2,15	0,07
Salmon	99,9	35,3	1,06	0,03
Cereales y frutos secos				
Nuez	68,5	7,47	39,29	5,25
Semilla de amapola	47,1	0,45	27,20	60,44
Almendras	55,8	0,27	10,20	37,77
Harina blanca	1,2	0,03	0,48	16
Harina de trigo entero	2,2	0,06	0,83	13,83
Arroz blanco	2,8	0,04	0,94	23,5
Arroz integral	3,6	0,03	1,26	42
Soja	99,9	7,3	51,5	7,05
Leche y derivados				
Leche de vaca entera	3,6	0,02	0,10	5
Leche omega 3 (Puleva)	1,9	0,04	0,25	6,25
Carnes y derivados				
Vacuno magro	4,3	0,07	0,17	2,42
Vacuno graso	43	0,27	0,93	3,44
Cerdo magro	4	0,09	0,61	6,77
Cerdo graso	54,8	1,16	8,23	7,09

ANEXO 4. Tabla de contenido de grasa total y de AGPI omega 3 y omega 6 y relación AGPI ω 3/ ω 6. (g/100gr). AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.²⁰