



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana

**Revisión crítica: efecto de la suplementación con
ácidos grasos Omega 3 sobre los parámetros
clínicos y nutricionales en pacientes
diagnosticados con cáncer de páncreas**

**Trabajo académico para optar el título de especialista en
Nutrición Clínica con Mención en Nutrición Oncológica**

Presentado por:

Lic. Alexsandra Pilar Huarcaya Zavaleta

Asesor: Mg. Erika Paola Espinoza Roda

Código ORCID: 0000-0002-4398-8739

Lima, 2022

DEDICATORIA

A mi adorado gatito Yiyo, mi fiel compañero de estudios y desvelo durante el transcurso de mis estudios. Aprendí tanto contigo mientras estuviste en mi vida, mi corazón se siente triste desde tu partida, pero sé que con el tiempo solo recordaré la felicidad que me dejaste. Te adoraré hoy y siempre.

A mis padres y a mi novio por ser ellos quienes me apoyaron a lo largo de mi formación, a mis mascotas que están ahora a mi lado por su compañía y amor en las noches de desvelo.

*“Hasta que no hayas amado a un animal,
una parte de tu alma permanecerá dormida”*

Anatole France

AGRADECIMIENTO

Al docente por su dedicación al enseñarnos

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica.

A mi familia, a mis mascotas por todo su cariño y compañía.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	8
 CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	11
1.2. Metodología	11
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	13
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	14
1.5. Metodología de búsqueda de información	14
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	21
 CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
2.1 Artículo para revisión	25
2.2 Comentario crítico	26
2.3 Importancia de los resultados	30
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación	31
2.5 Respuesta a la pregunta	31

RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	36

RESUMEN

El efecto de la suplementación con los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes diagnosticados con la enfermedad de cáncer de páncreas, por ya demostrado posee un impacto antitumoral in vivo e in vitro en la cadena celular del cáncer de páncreas. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 SOBRE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y NUTRICIONALES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS tuvo como objetivo realizar el comentario crítico profesional el tema del efecto de la suplementación oral enriquecida con omega 3 EPA y ayudar con los parámetros clínicos y nutricionales de los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas.

La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto del uso de suplementos de ácidos grasos omega 3 en parámetros clínicos y nutricionales en los adultos varones y mujeres mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de páncreas?

Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Pubmed, Scielo, Dialnet, PMC, Sciencedirect, MDPI, Taylor Francis Online, ELSEVIER, encontrando 55 artículos, siendo seleccionados 11 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionando finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado, multicéntrico, abierto titulado como “Estudio aleatorizado de fase II de monoterapia con gemcitabina frente a gemcitabina con un suplemento oral enriquecido con EPA en el cáncer de páncreas avanzado” el cual posee un nivel de evidencia A1 y Grado de Recomendación FUERTE, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que sí existe un efecto positivo en los parámetros clínicos y nutricionales con suplementos de omega 3 en pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas.

Palabras clave: Efecto, cáncer de páncreas. suplemento oral, ácidos grasos omega 3, EPA.

ABSTRACT

The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients diagnosed with pancreatic cancer disease has been shown to have an in vivo and in vitro antitumor impact on the pancreatic cancer cell chain. The present secondary research entitled as critical review: EFFECT OF SUPPLEMENTATION WITH OMEGA 3 FATTY ACIDS ON THE CLINICAL AND NUTRITIONAL PARAMETERS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PANcreatic CANCER had as objective to make the professional critical commentary the topic of the effect of the oral supplementation enriched with omega 3 EPA and help with the clinical and nutritional parameters of the patients diagnosed with pancreatic cancer.

The clinical question was: What is the effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and nutritional parameters in adult males and females over 18 years of age diagnosed with pancreatic cancer?

The Nutrition Based on Evidence (NuBE) methodology was used. The search for information was carried out in Pubmed, Scielo, Dialnet, PMC, Sciencedirect, MDPI, Taylor Francis Online, ELSEVIER, finding 55 articles, being selected 11 that have been evaluated by the tool for critical reading CASPE, finally selecting the Randomized Clinical Trial, multicenter, open-label, randomized phase II study of gemcitabine monotherapy versus gemcitabine with an EPA-enriched oral supplement in advanced pancreatic cancer, which has an AI level of evidence and a STRONG grade of recommendation, according to the researcher's expertise. The critical commentary allowed concluding that there is a positive effect on clinical and nutritional parameters with omega-3 supplements in patients diagnosed with pancreatic cancer.

Key words: Effect, pancreatic cancer. oral supplementation, omega 3 fatty acids, EPA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una afección donde existe deterioro de las células del páncreas caracterizada por la propagación descontrolada que perjudica la función del órgano, además incrementa su dimensión y complica a vasos sanguíneos y órganos cercanos para posteriormente dispersarse a otros lugares del cuerpo por medio de metástasis.¹ Este tipo de cáncer llega a simbolizar el cuarto motivo de mortalidad en los dos sexos en Estados Unidos y el sexto en Europa. La frecuencia del Cáncer de Páncreas está incrementando en los últimos años, simboliza el doceavo lugar en recurrencia en el mundo y el octavo lugar en Europa.^{2,3} En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana la frecuencia es de 3,91 por 100.000 habitantes.³ El cáncer representa el primer motivo de muerte por grupo de enfermedad en el Perú, produciendo un enorme golpe económico y carente sobrevida por el retardo de su diagnóstico.⁴ En el GLOBOCAN 2020 la cantidad de incidencias nuevas en el 2020, de los dos sexos de todas las edades de Cáncer de Páncreas es 1606, siendo el número 12 en el ranking de tipos de cáncer en el Perú y la mortalidad en el 2020, de los dos sexos de todas las edades es 1540 el cual ocupa el número 9 en el ranking por muertes de cáncer en el Perú.⁵

El cáncer de páncreas puede aparecer de las glándulas endocrinas o exocrinas; siendo el uso del tabaco la causa más frecuente para presentarlo, por ello las personas fumadoras tienen 2 veces más de riesgo de presentar cáncer de páncreas que los no fumadores. El 5%-10% aproximadamente de las personas con cáncer de páncreas acontece en el entorno de un síndrome de inclinación al cáncer como el síndrome de Lynch o ligado a mutaciones BRCA1 o BRCA2².

El cáncer de páncreas se caracteriza por ser el 95% de la parte exocrina iniciando del epitelio ductal, el más frecuente es el adenocarcinoma ductal pancreático que se ha diferenciado una reacción estromal potente que puede proceder como un escudo de protección ante a la quimioterapia. Los tumores quísticos se consideran el 10%-15% de todas las laceraciones siendo los más recurrentes el tumor mucinoso quístico, cistoadenoma seroso y la neoplasia mucinosa papilar intraductal. Los más recurrentes son el cáncer microscópico intraepitelial

pancreático, consecutivo el cáncer papilar mucinosa intraductal y por último el tumor quístico mucinoso, originándose después en cáncer de páncreas. Se encuentran diversas mutaciones como la inactivación de genes supresores de tumores como TP53, SMAD4 y p16/CDKN2A, las mutaciones en KRAS, concurrente en más del 90% del cáncer de páncreas, o BRAF, e inactivación del mantenimiento del genoma BRCA2, MLH1 o MSH2, o también de los que vigilan la restauración del deterioro del ADN².

Los síntomas llegan a ser imprecisos al inicio del cáncer, por lo cual se consigue el diagnóstico en las fases más progresivas del cáncer en más del 80% de los pacientes. Este tipo de pacientes con tumores más progresivos presentan una ascitis secundaria a carcinomatosis peritoneal o hepatomegalia secundaria a metástasis hepáticas y masa epigástrica palpable, también son recurrentes la caquexia y el síndrome constitucional en esta etapa.²

El tratamiento en cáncer de páncreas es quirúrgico en una primera opción, radioterapia y quimioterapia, y depende del estadio del cáncer. El uso de omega 3 EPA como suplemento en el tratamiento de cáncer de páncreas ayuda a inhibir la caquexia en este tipo de individuos, ya que los ácidos grasos pueden intervenir como componentes de membrana que normalizan la permeabilidad, la fluidez y la dinámica de las membranas celulares, también como factores de transcripción que ayudan a normalizar la síntesis de proteínas y ligandos en la transducción de señales ^{2,17,18}.

No existe una forma segura para evitar el cáncer de páncreas. Los factores de riesgo como el género, la edad, la raza y el antecedente familiar no se pueden vigilar. Pero se pueden tomar algunas medidas que ayudarían a disminuir su riesgo como dejar de fumar, no tomar alcohol o café, realizar actividad física, llegar al peso adecuado, no usar AAS y AINE ¹⁹.

La intervención nutricional con los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ácido eicosapentaenoico EPA), en individuos con la enfermedad de cáncer de páncreas, propone que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 posee impacto antitumoral

in vivo e in vitro en la cadena celular del cáncer de páncreas. En la actualidad los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y sus componentes representan mayor interés debido a sus beneficios antiinflamatorios. Se ha llegado a comprobar que ayuda a regular la liberación de citocinas proinflamatorias. Es esencial resaltar que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 puede graduar las diferentes anomalías metabólicas en individuos caquéticos, lo que se llega a obtener el incremento de peso; precisamente, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 puede regularizar un gasto energético incrementado en reposo.⁶

Esta investigación se justifica al permitir motivar a los profesionales de nutrición sobre las diferentes formas de intervención nutricional con suplementos orales de ácido graso omega 3 que permitió equilibrar el apetito, el peso semejante y alentador en individuos que presentan cáncer de páncreas.⁷ Asimismo, permitirá incorporar un criterio de elección del mejor artículo correspondiente a estudios clínicos relacionados con la intervención nutricional con suplementos dietéticos de ácidos grasos omega 3 en pacientes con cáncer de páncreas.

El objetivo fue realizar el comentario crítico profesional de acuerdo con la revisión de artículos científicos de estudios clínicos relacionados con el tema de intervención nutricional con suplementos dietéticos de ácido graso omega 3 y ayudar con la mejora de calidad de vida de los pacientes con cáncer de páncreas.

Esta investigación orienta a los nutricionistas a conocer las intervenciones nutricionales disponibles con suplementos orales enriquecidos con EPA en pacientes que presenten este tipo de patología.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes que padecen cáncer de páncreas.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Scielo, Dialnet, PMC, Sciencedirect, MDPI, Taylor Francis Online.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
AI	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 9
AII	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 8
BI	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 7
BII	Estudios casos y control	Preguntas del 1 al 6

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayo clínico aleatorizado que responden consistentemente las preguntas 9, o Metaanálisis o Revisión sistemática que respondan consistentemente las preguntas 8.
DÉBIL	Estudios prospectivos de cohorte que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de casos y control que responden consistentemente la pregunta 6.

- e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

PACIENTE	Adultos varones y mujeres mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de páncreas
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto de la suplementación con ácido graso omega 3 sobre los parámetros clínicos y nutricionales en pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas
La pregunta clínica es: -¿Cuál es el efecto del uso de suplementos de ácidos grasos omega 3 en parámetros clínicos y nutricionales en los adultos varones y mujeres mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de páncreas?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como el cáncer de páncreas que es de gran relevancia a nivel nacional debido al incremento en estos últimos años.

La pregunta es pertinente debido a que el cáncer de páncreas tiene mayor tasa de mortalidad, tardío diagnóstico y el efecto positivo que aporta la suplementación con ácido graso omega 3 al estado del individuo con esta

patología, ya que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología para la búsqueda de información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed, Scielo, Dialnet, PMC, Sciencedirect, MDPI, Taylor Francis Online, ELSEVIER.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	JAPONÉS	SIMILARES
Cáncer de páncreas	Pancreatic cancer	Câncer de pâncreas	膵臓癌	Tumor pancreático
Efecto	Effect	Efeito	効果	Resultado
Suplementos nutricional	Nutritional supplements	Suplementos nutricionais	栄養補助食品	Suplementos dietéticos
Ácido graso	Fatty acid	Ácido graxo	脂肪酸	Ácidos grasos poliinsaturados PUFA
Omega 3	Omega 3	ômega 3	オメガ3	n-3, ω 3

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	08/10/2022	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	19	6
NCBI	25/09/2021		6	1
Life Sciences	21/05/2022		4	1
Science Direct	08/10/2022		5	0
MDPI	25/09/2021		5	0
Taylor Francis Online	21/05/2022		2	0
Springer Link	25/09/2021		4	1
ELSEVIER	08/10/2022		1	1
TOTAL			49	11

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista (año, volumen, número)	Link del artículo
Hidaka A, et al (8)	Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study	Am J Clin Nutr 2015 Dec; 102(6):1490-7	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537936/
Werner K, et al (7)	Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial	Lipids Health Dis 2017 Jun 2;16(1):104.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578704/

Abe K. et al (9)	Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy	Anticancer Res 2018 Apr;38(4):2369-2375	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599363/
Ghamar zad Shishavan et al (10)	Dietary intake of fatty acids and risk of pancreatic cancer: Golestan cohort study	Nutrition Journal (2021) 20:69	https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-021-00723-3
Bo Y, et al (11)	Potential Nutritional and Metabolomic Advantages of High Fat Oral Supplementation in Pancreatectomized Pancreaticobiliary Cancer Patients	Nutrients 2019 Apr 20;11(4):893	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010058/
Ashida R, et al (12)	The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial	Dig Surg 2019;36(4):348-356.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886499/
Ying-Jie M, et al (13)	The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation	Nutr Cancer. 2015;67(1):112-8	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425246/
Akita, H. et al (15)	The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA) enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study	Nutrición Clínica ESPEN 33 (2019) 148 - 153	https://clinicalnutrition.espen.com/article/S2405-4577(18)30354-1/fulltext
Abe, K. et al (16)	Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer during chemotherapy: a case-control study	MedOncol (2022) 39:66	https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-021-01625-4
Ueno, M. et al	Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA-Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer	Nutr Cancer. 2022;74(1):122-130	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438442/
Moses, A. et al	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. 2004, 90(5):996-1002	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997196/

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study	Estudios prospectivos de cohorte	BI	Débil
Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial	Ensayo clínico aleatorizado	AI	Fuerte
Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy	Estudios prospectivos de cohorte	BI	Débil
Dietary intake of fatty acids and risk of pancreatic cancer: Golestan cohort study	Estudios prospectivos de cohorte	BI	Débil
Potential Nutritional and Metabolomic Advantages of High Fat Oral Supplementation in Pancreatectomized pancreaticobiliary Cancer Patients	Estudios prospectivos de cohorte	BI	Débil

The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial	Ensayo clínico aleatorizado	AI	Fuerte
The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation	Metaanálisis o Revisión sistemática	All	Fuerte
The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA) enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study	Estudios prospectivos de cohorte	BI	Débil
Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer during chemotherapy: a case-control study	Estudios casos y control	BII	Débil
Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto.	AI	Fuerte
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	Ensayo clínico aleatorizado	AI	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 sobre los parámetros clínicos y nutricionales en pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas
- b) **Revisor:** Licenciada Aleksandra Pilar Huarcaya Zavaleta
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** alexsandraphz@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Ueno M, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA-Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer. Nutr Cancer. 2022;74(1):122-130

- f) **Resumen del artículo original:**

Fondo: El cáncer de páncreas a menudo se asocia con caquexia. Se ha informado que el ácido eicosapentaenoico (EPA) mejora la caquexia. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la gemcitabina con un suplemento oral enriquecido con EPA en pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

Métodos: Este estudio abierto de fase II consistió en pacientes (pts) que se clasificaron aleatoriamente en el grupo EPA (1000 mg/m² gemcitabina se administró los días 1, 8 y 15, cada 4 semanas, mientras que un suplemento oral enriquecido con EPA (prosureVR, EPA 1.056 mg por paquete) se tomó diariamente en un máximo de dos paquetes o el grupo de monoterapia con gemcitabina con una proporción de asignación de 2:1. El punto final primario

fue la evaluación de la supervivencia de 1 año estimando una adición del 10%.

Resultados: Se examinaron 68 pts aleatorizados (EPA: 45, gemcitabina: 23). La probabilidad de supervivencia de 1 año del grupo de EPA fue del 35 %, mientras que el grupo de gemcitabina fue del 19 %. Los tiempos medios de supervivencia fueron 8,2 y 9,7 meses, respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos para el grupo EPA fue de 0,79 [IC del 95 %: 0,46–1,37]; (P=0,40). Las toxicidades fueron leves e insignificantes en ambos grupos. Se observaron más efectos beneficiosos de EPA en la supervivencia en hombres, pacientes con cola de cuerpo pancreático y bajos en proteína C reactiva.

Conclusión: Un suplemento oral enriquecido con EPA puede ser eficaz en el cáncer de páncreas avanzado.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título “Estudio aleatorizado de fase II de monoterapia con gemcitabina frente a gemcitabina con un suplemento oral enriquecido con EPA en el cáncer de páncreas avanzado” se relaciona directamente con el objetivo del estudio que fue examinar el efecto de un suplemento oral enriquecido con EPA con gemcitabina en comparación con la monoterapia con gemcitabina en individuos diagnosticados con cáncer de páncreas avanzado con ciertas características, llegando a una conclusión sólida.

La edad de la población incluida para este estudio fue mayor de 20 años, en caso del estudio de Moses, A. et al²⁰, su población era de ancianos con una edad media de 68 años, se vio un resultado positivo en la calidad de vida en ambos estudios a pesar que la edad de la población era diferente.

En cuanto el estadio del cáncer de páncreas en este estudio se consideró en etapa avanzada irresecable o recurrente, en el estudio de Moses, A. et al²⁰ al

también abarcan la misma etapa, se encontró un efecto positivo en ambos estudios. En el caso del estudio de Akita, H. et al ¹⁵, consideró la etapa resecable y si se encontró un efecto positivo en su resultados.

Sus criterios de inclusión fueron: diagnóstico clínico de cáncer de páncreas; enfermedad no resecable o recurrente; diagnóstico de adenocarcinoma confirmado citológicamente o histológica; mayores de 20 años de edad; disposición de mantener suficiente ingesta de alimentos con más de 2/3 de la ingesta normal según la entrevista; funciones orgánicas adecuadas como nivel de hemoglobina 9 g/ dL; recuento de leucocitos 3.000/mm³; de neutrófilos 1.500/ mm³ y de plaquetas 100.000/ mm³; concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa 100 IU/ L (150 IU/ L en pacientes con drenaje biliar) y de creatinina 1,5 mg/ dL nivel de bilirrubina total 2 mg/ dL (3 mg/ dL en pacientes con drenaje biliar) y un Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0,05. Los pacientes no tenían comorbilidades graves. Así como también en el estudio de Akita, H. et al ¹⁵ se tomaron similares criterios de inclusión, mostrando en ambos estudios un beneficio nutricional de la suplementación con el ácido eicosapentaenoico (EPA).

Se usó la gemcitabina de 1000 mg/m², se infundió los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas y EPA 1,056 g por paquete siendo administrado 2 paquetes máximo por día. El tratamiento continuó hasta que el paciente presente progresión del cáncer de páncreas, efectos tóxicos inaceptables o retirada del consentimiento informado. En el estudio de Moses, A. et al ²⁰ no usaron fármacos ya que su uno de sus objetivos era probar la hipótesis de que la combinación de EPA con un suplemento energético y proteico denso podría estar relacionada con la estabilización o el incremento de peso y la mejora del gasto energético total/Nivel de actividad física como una posible proporción objetiva de la calidad de vida y no comparación de tratamientos para el cáncer de páncreas.

La población de este estudio no fue sometida a cirugía ya que la enfermedad es irreseccable o recurrente, lo que se quería encontrar es el efecto del EPA en la calidad de vida, similar al estudio de Moses, A. et al ²⁰. Por otro lado, Ashida, R. et al ¹² toda su población fueron sometidos a una pancreatoduodenectomía y su resultado fue que la nutrición enteral preoperatoria enriquecida con EPA no marcó un impacto marcado en las tasas de hipercitocinemia postoperatoria o en las complicaciones infecciosas después de la pancreatoduodenectomía por lo cual no fue un efecto positivo.

La presentación del suplemento con EPA en este estudio fue en paquetes de 1,056g, administrado por vía oral, diario como máximo 2 al día, si los pacientes presentaban diarrea de grado 3 o eventos adversos de grado 3 o dependiendo su apetito se redujo a un paquete. Hubo abandono del tratamiento ya sea por eventos adversos relacionados con el tratamiento o progresión de la enfermedad, quedando un volumen medio del suplemento oral en 1,13 paquetes por día, y no por el mal sabor del suplemento como en el caso del estudio de Akita, H. et al ¹⁵ que a muchos de sus pacientes les costó beberlo por su mal sabor. En ambos estudios se vio beneficio en los pacientes.

Se tomaron exámenes físicos, pruebas bioquímicas y hemogramas completos al menos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas; se tomó una tomografía o resonancia magnética cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad; la respuesta y la progresión de la enfermedad fueron evaluadas por los médicos tratantes y según RECIST versión 1.1. Los eventos adversos se evaluaron de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer. lo cual permitió examinar el efecto del suplemento con EPA y gemcitabina comparándolo con la monoterapia con gemcitabina en el cáncer avanzado de páncreas y observar el beneficio del EPA. En el estudio de Akita, H. et al ¹⁵ se midió la masa muscular esquelética, el área del músculo psoas mayor y otros indicadores nutricionales como el IMC, la albúmina, la prealbúmina,

los linfocitos y el colesterol total entre el pre y post de la quimiorradioterapia neoadyuvante, así descubrir si la ingesta enriquecida con EPA mejoría potencialmente el estado nutricional de los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas, en ambos estudios se presentó un efecto positivo para su población de estudio.

El número de personas del grupo de intervención fue de 43 y del grupo control de este estudio fue de 23 que se establece a una proporción de 2:1, en total debería haber sido de 63 pero por la tasa de abandonos anticipadas se fijó en 66, se vio mejor beneficio en pacientes varones que de mujeres. En el estudio de Moses, A. et al ²⁰ 15 pacientes fueron asignados al grupo control y 9 al grupo de intervención, había un predominio de mujeres, se observó que la administración del suplemento enriquecido con EPA se asoció con un aumento de la actividad física, lo cual podría reflejar una mejoría en la calidad de vida sin diferenciar sexos.

El desenlace primario de valoración de este estudio fue la supervivencia de un año a partir de la aleatorización, en el grupo EPA fue del 35% y el 19% en el grupo de gemcitabina, observando que existe un efecto positivo con la suplementación con EPA. En el estudio de Ashida, R. et al ¹² su valoración principal fue sobre la concentración sérica de IL-6 antes de la cirugía y días 1, 4, 7 y 14 post cirugía, no se presentó diferencias significativas en la concentración sérica de IL 6 entre ambos grupos. Por lo tanto, no presentó ningún impacto el suplemento de EPA.

En el desenlace secundario de valoración de este estudio fue la supervivencia libre de progresión siendo de 4.3 meses en el grupo EPA y de 4.2 meses en el grupo Gemcitabina, observándose que en el grupo EPA no disminuye el riesgo de la progresión de la enfermedad. En el estudio de Ashida, R. et al ¹² su valoración secundaria fue sobre el estado nutricional como prealbúmina, albúmina sérica, transferrina y la relación de EPA y el ácido araquidónico antes de la cirugía, equilibrio de los linfocitos T de IL-1 beta, TNF alfa y CD4/8 en el suero en los días post cirugía 1, 4, 7 y 14 y de

incidencia de complicaciones post cirugía, se observó que no hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones infecciosas post cirugía y en las curvas de albúmina sérica, prealbúmina o transferrina entre los dos grupos, la relación de EPA / AA en el grupo de intervención fueron significativamente más altas que las del grupo de control antes de la cirugía, y días 1 y 4 post cirugía; en cuanto T de IL-1 beta, TNF alfa y CD4/8 no hubo diferencias significativas, por tanto la nutrición enteral preoperatorias enriquecida con EPA no pareció tener ningún impacto en las citocinas post cirugía o en las complicaciones infecciosas en este estudio.

2.3 Importancia de los resultados

Para este artículo de revisión crítica se hizo una búsqueda exhaustiva para encontrar estudios relacionados a la suplementación de omega 3 y cáncer de páncreas, pero los artículos de esta naturaleza son escasos y son de otros países donde su realidad y la nuestra son muy diferentes, lo cual hace que sea limitante la información relacionada a lo ya expuesto.

La importancia radica en los beneficios que nos puede aportar la suplementación de ácidos grasos n-3 EPA por vía oral, que ha mostrado un efecto antitumoral, esto puede deberse a que está vinculado con la inhibición del factor inductor de proteólisis y al equilibrio a la baja de la producción de citoquinas proinflamatorias lo cual ayudaría sobre los parámetros clínicos y nutricionales, también ayudaría a realizar una guía clínica que abarque la suplementación oral con EPA y así beneficiar a los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas 1,2,3,4,5,6,7,8 y 9 para considerarlo AI, las preguntas 1,2,3,4,5,6,7 y

8 para considerarlo All, mientras que las preguntas 1,2,3,4,5,6 y 7 para considerarlo BI y las preguntas 1,2,3,4,5 y 6 para considerarlo BII y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo con la pregunta clínica formulada ¿Cuál es el efecto del uso de suplementos de ácidos grasos omega 3 en parámetros clínicos y nutricionales en los adultos varones y mujeres mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de páncreas?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que el suplemento oral enriquecido con EPA puede ser eficaz en pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas avanzado.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Difundir los resultados de la presente revisión crítica en profesionales de la salud para promover la implementación de suplementos de omega 3 EPA en manejo de cáncer de páncreas.
2. La implementación de la suplementación oral enriquecida con EPA al poco tiempo del diagnóstico de cáncer de páncreas podría ayudar a mejorar los parámetros clínicos y nutricionales de pacientes con esta patología.
3. La implementación de guías clínicas con suplementación oral enriquecida con EPA para el beneficio en este tipo de individuos.
4. Incentivar este tipo de investigaciones sobre la temática de cáncer de páncreas que permitan en el campo profesional de nutrición consolidar estos resultados en el campo clínico ya que existen pocas investigaciones clínicas relacionadas con el tema en Latinoamérica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Net. Cáncer de páncreas: Introducción. Estados Unidos. American Society of Clinical Oncology. Setiembre 2021. [Consultado 1 Oct 2022]. Disponible en <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/c%C3%A1ncer-de-pancreas/introducci%C3%B3n>
2. Casado D. et al. Cáncer de páncreas. *Medicine*. 2021;13(24):1345-52. <https://www.medicineonline.es/es-cancer-pancreas-articulo-S0304541221000044>
3. Rebaza S. et al. *Cáncer de Páncreas*. *Rev. Gastroenteral Perú*. 2016;36(2):105-106
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000200001
4. Ministerio de Salud. Plan Nacional de cuidados integrales del cáncer (2020 – 2024). Perú. Sinco Diseño EIRL. Marzo 2021. [Consultado 01 Oct 2022]. Disponible en <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/3148581-plan-nacional-de-cuidados-integrales-del-cancer-2020-2024>
5. GLOBOCAN 2020. Páncreas. Francia. International Agency for Research on Cancer. Diciembre 2020. [Consultado 1 Oct 2022]. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
6. Ying-Jie M. et al. The Consumption of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improves Clinical Outcomes and Prognosis in Pancreatic Cancer Patients: A Systematic Evaluation *Nutrición y Cáncer*. 2015; 67(1), 112-118. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2015.976315>
7. Werner K et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a

- randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1):104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578704/>
8. Hidaka A, et al. Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1490-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537936/>
 9. Abe K. et al. Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Anticancer Res* 2018; 38(4):2369-2375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599363/>
 10. Ghamarzad S. et al. Dietary intake of fatty acids and risk of pancreatic cancer: Golestan cohort study. *Nutrition J*. 2021; 20, 69. <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-021-00723-3>
 11. Bo Y, et al. Potential Nutritional and Metabolomic Advantages of High Fat Oral Supplementation in Pancreatectomized Pancreaticobiliary Cancer Patients. *Nutrients*. 2019. 11(4):893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010058/>
 12. Ashida R, et al. The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Dig Surg* 2019;36(4):348-356. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886499/>
 13. Ying-Jie M, et al. The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutr Cancer*. 2015;67(1):112-118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425246/>
 14. Ding Y, et al. Omega-3 Fatty Acids Prevent Early Pancreatic Carcinogenesis via Repression of the AKT Pathway. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163264/>

15. Akita, H. et al. The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019. 33. 148 - 153
[https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(18\)30354-1/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(18)30354-1/fulltext)
16. Abe, H. et al. Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer during chemotherapy: a case-control study. *Med Oncol*. 2022. 39:66
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-021-01625-4>
17. Gleissman, H. et al. Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil? *Experimental Cell Research*, 2010, 316(8). 1365-1373
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482710001011>
18. Ueno M, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA-Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer. *Nutr Cancer*. 2022;74(1):122-130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438442/>
19. Sociedad Americana Contra el Cáncer. ¿Se puede prevenir el cáncer de páncreas? Estados Unidos. ASC. 09 Junio 2020. [Consultado 01 Oct 2022]. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/causas-riesgos-prevencion/prevencion.html>
20. Moses A, et al. 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*. 2004.90(5):996-1002.

ANEXOS

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO											
NOMBRE DEL ARTICULO	PREGUNTAS DEL CASPE										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

METAANÁLISIS O REVISIÓN SISTEMÁTICA										
NOMBRE DEL ARTICULO	PREGUNTAS DEL CASPE									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO

ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE COHORTE												
NOMBRE DEL ARTICULO	PREGUNTAS DEL CASPE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, population-based, prospective cohort study	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
Dietary intake of fatty acids and risk of pancreatic cancer: Golestan cohort study	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
Metabolomic Advantages of High Fat Oral Supplementation in Pancreatectomized Pancreaticobiliary Cancer Patients	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA) enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO

ESTUDIOS CASOS Y CONTROL											
NOMBRE DEL ARTICULO	PREGUNTAS DEL CASPE										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer during chemotherapy: a case-control study	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO