



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y
DIETÉTICA

Trabajo Académico

Revisión crítica: efecto de la suplementación con omega 3 en la reducción de
síntomas de artralgia en mujeres adultas con cáncer de mama

Para optar el Título de
Especialista en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Oncológica

Presentado por:

Autora: Menacho Flores, Rosario Nora

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0443-4415>

Asesora: Dra. Bohórquez Medina, Andrea

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8764-8587>

Lima – Perú

2024

	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

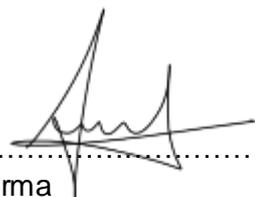
Yo, ROSARIO NORA MENACHO FLORES egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Nutrición y Dietética de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACION CON OMEGA 3 EN LA REDUCCION DE SINTOMAS DE ARTRALGIA EN MUJERES ADULTAS CON CANCER DE MAMA** Asesorado por el docente: DRA. ANDREA BOHÓRQUEZ MEDINA DNI 45601279 ORCID 0000-0001-8764-8587 tiene un índice de similitud de 7 (siete) % con código oid: 14912:384983116 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
Firma de autor 1
ROSARIO NORA MENACHO FLORES
DNI: 09616956



.....
Firma
Dra. Andrea Bohórquez Medina
DNI: 45601279

Lima, 10 de Setiembre de 2024

DEDICATORIA

A Lucila, mi madre, quien con su amor incondicional me ha acompañado a lo largo de mi vida y en mis experiencias profesionales, tanto en vida como ahora desde el cielo.

A Roy, mi esposo y compañero leal, quien me ha proporcionado la confianza y la seguridad necesarias para proseguir con mis estudios y especialización en mi carrera profesional.

A mis hijas Odaliz, Xiomy y Jimena, mis fuentes de fortaleza y mis motivaciones para seguir creciendo en conocimiento en beneficio de la sociedad..

AGRADECIMIENTO

A nuestro Padre Celestial, por estar siempre a mi lado, con su inmenso amor en cada detalle del día a día, porque es perfecto.

A la Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina, especialista, pedagoga y consultora, quien, a través de sus valiosos comentarios, conocimientos científicos y dirección, ha contribuido significativamente al desarrollo de esta revisión.

Asimismo, agradezco a la Universidad Norbert Wiener, cuyos profesionales en Nutrición Clínica nos brindaron su apoyo en esta especialidad, proporcionándonos los conocimientos necesarios para prepararnos y desempeñarnos en esta noble carrera, así como para aportar más a la sociedad.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	10
1.1 Tipo de investigación	10
1.2 Metodología	10
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	13
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta	13
1.5 Metodología de búsqueda de información	13
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	19
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	22
2.1 Artículo para revisión	22
2.2 Comentario Crítico	23
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	34
ANEXOS	39

RESUMEN

Los Ácidos grasos omega-3, intervienen en el tratamiento nutricional por su papel terapéutico frente al cáncer, principalmente por sus propiedades antiinflamatorias, por lo que deben ser incorporados en la dieta. Las pacientes sometidas a terapia hormonal, con inhibidores de la aromatasa, para el cáncer de mama de receptores positivos, tienen más probabilidades de padecer de artralgias, lo que lleva a una interrupción temprana del tratamiento. El objetivo fue determinar el efecto de mejoría de los síntomas de artralgia con la suplementación de Omega 3 en estas pacientes. La búsqueda de información se realizó en PUBMED, COCHRANE, y SCIENCE DIRECT, hallándose 32 artículos, 10 de los cuales se evaluaron por la herramienta de lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente la revisión sistemática y metaanálisis en red, que, según la experiencia del investigador, tiene un nivel de evidencia A I y un grado de recomendación Fuerte. De la discusión crítica se puede determinar, que tomar suplementos de Ácidos Grasos Polinsaturados Omega 3 (AGPI-n3), a dosis en promedio de 3.3 gr /día con una proporción de 40 a 20 de EPA/DHA por 24 semanas, disminuye la escala de peor dolor, sin embargo, no muestra significancia en comparación con el placebo y demás tratamientos. Asimismo se señala un bajo riesgo de efectos secundarios, en pacientes de cáncer de mama que presentan Artralgia.

Palabras clave: “Adulto”, “Cáncer de mama”, “Suplementación”, “Omega 3”, “Artralgia”

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids play a role in nutritional treatment due to their therapeutic role against cancer, mainly because of their anti-inflammatory properties, and therefore should be incorporated into the diet. Patients undergoing hormonal therapy with aromatase inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer are more likely to suffer from arthralgia, which can lead to early treatment interruption. The aim was to determine the effect of Omega 3 supplementation on improving arthralgia symptoms in these patients. The information search was conducted in PUBMED, COCHRANE, and SCIENCE DIRECT, resulting in 32 articles, 10 of which were evaluated using the CASPE critical reading tool, ultimately selecting the systematic review and network meta-analysis, which, according to the researcher's experience, has a level of evidence A I and a strong recommendation grade. From the critical discussion, it can be determined that taking polyunsaturated Omega 3 fatty acid (PUFA-n3) supplements at an average dose of 3.3 g/day with a ratio of 40 to 20 of EPA/DHA for 24 weeks reduces the worst pain scale; however, it does not show significance compared to placebo and other treatments. It is also noted that there is a low risk of side effects in breast cancer patients who present with arthralgia.

Key words: “adults”, “breast cancer”, “dietary supplements”, “fatty acid omega 3”, “arthralgia”

INTRODUCCIÓN

La característica principal del cáncer de mama, es la proliferación desordenada de células anómalas y pueden convertirse en tumores mamarios, la terapia hormonal conocida como inhibidores de la aromatasa (IA) ralentiza esta célula cancerosa y, potencialmente, puede impedir que el cáncer reaparezca. Esta terapia, no puede ser adoptado por las mujeres premenopáusicas a menos que estén sometidas a una supresión de la función ovárica, ya que inhiben la conversión de andrógenos en estrógenos. En beneficio, los IA reducen los niveles de estrógenos en sangre en las mujeres posmenopáusicas, lo que impide el incremento de células cancerígenas con receptores de estrógenos positivos (1). Estos medicamentos se utilizan comúnmente en la terapia de neoplasia de mama; como el anastrozol, letrozol, exemestano, lamentablemente generan consecuencias negativas como la inflamación y dolor en las articulaciones llamada Artralgia. (2,3)

Según datos de GLOBOCAN en 2018, 2,1 millones de diagnósticos y 630.000 muertes en todo el mundo estuvieron relacionadas con el cáncer de mama en 185 países diferentes. Según la misma fuente, la enfermedad causó más de 2,3 millones de diagnósticos y 690.000 muertes en todo el mundo en 2020, lo que indica una mayor incidencia(4). En toda Latinoamérica y el Caribe, se incrementó a 210,000 diagnósticos por cáncer de mama y 68,000 muertes. En el Perú, refiere como la segunda neoplasia en la mujer adulta, con 28 incidencia por 100,000 personas al año y ocupa el primer lugar en Lima y Callao, superando a la neoplasia de cuello uterino(5–8).

Además de la terapia hormonal para el cáncer de mama, es importante considerar la nutrición y hablamos de los inmunomoduladores, pues tienen la capacidad de cambiar la forma en que se producen el dolor y la inflamación. La intervención nutricional, es el complemento del tratamiento patológico del cáncer de mama, resulta necesario valorar nutrientes como inmunomoduladores, los que pueden ser capaces de alterar mecanismos de dolor e inflamación como los Ácidos grasos polinsaturados Omega 3 AGPI-n3 (9). Un metaanálisis de 17 estudios controlados aleatorizados que investigaban los beneficios analgésicos de los AGPI-n3 en

individuos con artritis reumatoide y dolor articular secundario descubrió que los omega-3 reducían la gravedad del dolor articular declarado, la rigidez matutina, el número de articulaciones molestas y el uso de AINE (10)

Otro metaanálisis en 2018, que evaluó las terapias de Artralgia por Inhibidores de Aromatasa (AIA) encontró los AGPI-n3 fue más efectivo para aliviar el dolor que demás tratamientos(11), ya que son un componente de la estructura de la membrana y se convierten en prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, y pueden inhibir la generación de citoquinas inflamatorias, reduciendo así el proceso inflamatorio.

La primera reacción del organismo ante un estímulo desagradable es la inflamación,

y se diferencia por la rápida migración de plasma y leucocitos (sobre todo granulocitos) de la circulación a los tejidos heridos. Una serie de respuestas metabólicas exacerbaban y desarrollan la respuesta inflamatoria. Estos mecanismos implican, a la red compleja de células inmunitarias y sistema vascular local, como a diferentes células del tejido herido, si se vuelve crónico, la aniquilación y reparación sincrónico del tejido por la inflamación continua; resultaría siendo patogénico (12)

Por el contrario, los AGPI-n3 aumentan la interleucina IL-10 (antinflamatoria) y disminuyen la generación de citoquinas que favorecen la inflamación como (TNF- α , IL-1 β e IL-6), reduciendo la actividad del factor de transcripción NF- κ B relacionado con la inflamación en las células inmunes (13)

La calidad nutricional en la que enfatizamos, es coadyuvar con la nutrición, mediante inmunomoduladores en la fase complicada de la terapia del paciente, es decir, a los 3 años donde aparece las cifras reportadas de 46 y el 60% que las pacientes experimentan síntomas secundarios como artralgias, la mayoría de las cuales refieren dolor intenso o constante, lo que disminuye la calidad de vida y provoca la interrupción precoz del tratamiento, que con frecuencia provoca la muerte.(14,15)

Según estudios, al cabo de cinco años de tratamiento, la prevalencia del cumplimiento terapéutico oscilaba entre el 41% y el 72% y el porcentaje de abandonos entre el 31% y el 73%; estos resultados se correlacionaban negativamente con los efectos secundarios de la medicación (16)

Se fundamenta, dado que no existe un tratamiento único para las artralgias y que no hay muchas opciones terapéuticas disponibles en este momento, presentar mediante esta revisión, las comparaciones entre ellas, según evidencia. Para ello, se ha elegido bibliografía que aborda los efectos de la terapia oral con AGPI n-3, el cáncer de mama y las artralgias y se dispone de datos precisos sobre el tema elegido gracias a la investigación clínica y a los numerosos tratamientos realizados a nivel mundial.

La Justificación, radica en la intervención nutricional, en el cáncer de mama y la artralgia, la responsabilidad de agotar las posibilidades brindadas por la dieta y /o mediante la suplementación con inmunomoduladores AGPI-n3, la posibilidad de reducir la inflamación, mejorar la función articular y los resultados del tratamiento (17). Dado que la dieta aporta nutrientes y una de sus funciones es regular procesos metabólicos, los que encierran la paradoja subyacente, de ser a la vez la causa de una degeneración celular irreversible y un componente esencial para vivir.

El objetivo fue proporcionar, un análisis crítico, basado en la evaluación de investigaciones clínicas y artículos similares al tema del complemento con AGPI-n3, como terapia adyuvante en el tratamiento con IA, en estos pacientes, reduciendo la impresión secundaria de la artralgia, buscar no solo reducir la gravedad del dolor sino también garantizar el cumplimiento de la terapia con IA.

Los profesionales de la salud, pueden considerar de esta investigación, de que la nutrición no sólo influye en la prevención de enfermedades, también es el complemento del tratamiento del cáncer. En este enfoque multidisciplinario, el trabajo en equipo involucra al nutricionista en la atención oncológica buscando mejorar la calidad de vida del paciente y ayudarlo a cumplir su plan de tratamiento.

En definitiva, esta investigación servirá de guía para futuras investigaciones destinadas a ayudar a las pacientes de cáncer de mama.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

La presente investigación se categoriza como secundario, dado que implica el análisis de la literatura científica mediante la utilización de fundamentos teóricos y experimentales, con el propósito de seleccionar estudios numéricos calculados y/o cualitativos.

1.2 Metodología

Este estudio se llevó a cabo siguiendo la metodología establecida en las cinco etapas de la Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE) para la realización del análisis de la lectura crítica.

a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:

Se formuló y definió la pregunta clínica pertinente a la estrategia de PS, en la cual (S) representa el contexto clínico junto con los problemas y resultados asociados a un paciente específico (P) que presenta una patología confirmada. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura científica relacionada con los términos extraídos de la pregunta clínica.

Se emplearon motores de búsqueda bibliográfica como: Dimensions, y Google Académico

La búsqueda metódica se realizó posteriormente, utilizando un sistema de gestión de datos en Pubmed, Science Direct, y Cochrane.

b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** La selección inicial de publicaciones se llevó a cabo conforme a criterios establecidos que se alineaban con la condición clínica.

c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:**

Se empleó CASPE como herramienta para llevar a cabo la evaluación de cada una de las publicaciones científicas seleccionadas, considerando la naturaleza del estudio presentado.

d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:**

Se evaluó y clasificó los artículos en función de su nivel de evidencia (tabla 1) y recomendación (tabla 2).

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

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
"A I"	"Metaanálisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 7"
"B I"	"Ensayo clínico aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 7"
"A II"	"Metaanálisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 5"
"B II"	"Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7"
"C I"	"Estudios prospectivos de cohorte"	"Preguntas del 1 al 8"
"B III"	"Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7"
"A III"	"Metaanálisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 4"
"C II"	"Estudios prospectivos de cohorte"	"Preguntas del 1 al 6"

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8”
DEBIL	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”

e) Aplicación, evaluación y actualización continua:

Conforme a la revisión sistemática de la literatura científica y la selección de un artículo que aborde la cuestión clínica planteada, se procedió al desarrollo de un comentario crítico basado en la experiencia profesional, sustentado por referencias bibliográficas actualizadas. Este proceso está dirigido a su implementación en la práctica clínica, así como a su evaluación posterior y a la actualización continua, la cual deberá llevarse a cabo, como mínimo, cada dos años.

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

La clasificación del paciente y su estado médico se determinaron para formular la pregunta clínica, como se detalla en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	“Mujeres adultas con Cáncer de Mama”
SITUACIÓN CLÍNICA	Suplementación con Omega 3 en síntomas de Artralgia
La pregunta clínica es: - “¿Cuál será el efecto de la suplementación con omega 3 en la reducción de síntomas de Artralgia en mujeres adultas con cáncer de mama?”	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La problemática clínica es adecuada, ya que se centra en examinar una enfermedad común en las mujeres, como el cáncer de mama, cuya importancia en el país ha aumentado recientemente.

Este asunto es importante, pues la terapia hormonal es la más común en personas con cáncer de mama. Además, numerosos estudios clínicos realizados en todo el mundo ofrecen pruebas al respecto, respaldados por una amplia gama de fuentes bibliográficas que registran diferentes efectos negativos. Sin embargo, la evidencia de la asociación con artralgias es limitada.

1.5 Metodología de búsqueda de información

Se utilizaron buscadores para la identificación de artículos científicos sobre estudios clínicos que aborden el tema clínico para realizar la búsqueda

bibliográfica. La Tabla 4 muestra las palabras clave y la Tabla 5 muestra las estrategias de búsqueda. como buscar citas en Google Scholar.

Tras identificar la bibliografía científica, se realizó una búsqueda sistemática y no reiterativa de artículos en las siguientes bases de datos así como Pubmed, Science Direct, y Cochrane.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	MESH	PORTUGUÉS	SIMILARES
Cáncer de mama	"breast cancer" [Mesh]	"câncer de mama"	"breast neoplasms" "breast malignancy" "Breast Neoplasm" "Breast Tumor*" "Breast Cancer" "Malignant Neoplasm of Breast" "Breast Malignant Neoplasm*" "Malignant Tumor of Breast" "Breast Malignant Tumor*" "Mammary Cancer*" "Human Mammary Neoplasm*" "Breast Carcinoma*" "Human Mammary Carcinoma*"
Suplementación	"supplementation" [Mesh]	"Suplementacao"	"dietary supplementation"
Omega 3	"fatty acid omega 3" [Mesh]	"Omega 3"	"Omega3 Fatty Acids" "n-3 Fatty Acids" "n-3 PUFA" "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" "n-3 Oils"

Artralgia	“arthralgia” [Mesh]	“Artralgia”	“arthralgia” “Arthralgias” “Joint Pain*” “Polyarthralgia*” “Polyarthralgias”
------------------	---------------------	-------------	--

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	9/05/2023	(TS=(“adult”) OR TS=(“Breast neoplasms”) OR TS=(“breast cancer”) OR TS=(“ breast malignancy”) OR	22	6
Cochrane library	7/05/2023	TS=(“supplementation”) OR TS=(“dietary supplementatio n”) OR TS=(“omega 3 fatty acids” OR TS =(“fatty acid omega 3”) OR TS=(“n-3 PUFA”) OR TS=(“n 3 Polyunsaturated Fatty Acid”)	2	0
ScienceDirect	9/05/2023	OR TS=(“n-3 Oils”) OR TS=(“Artralgia”[Malla]) O ((((((Artralgia) O “Dolor en las articulaciones”) O “Rigidez de las articulaciones”) O “Síntoma	8	2

		musculoesquelético”) O AIA) O AIMSS) O Arthr*)		
TOTAL			32	10

Después de elegir los artículos científicos de las bases de datos mencionadas en la tabla 5, se creó una ficha de recolección bibliográfica con los detalles de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	DOI
De la Rosa, et al (18)	“Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial” (18)	“Nutr. Hosp., 2019;36(4)” (18)	“10.20960/nh.2338”. (18)
Darwito, et al(17)	“Effects of Omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical	“Asian Pac J Cancer Prev, 2019; 20(3)” (17)	“10.31557/APJCP.2019.20.3.911.” (17)

	outcomes of locally advanced Breast Cancer patients treated with Neoadjuvant CAF chemotherapy: A randomized controlled trial report”(17)		
Shen, et al (19)	“Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927)” (19)	“Breast Cancer Res Treat 2018;172(3)” (19)	“10.1007/s10549-018-4946-0.” (19)
Xu, et al (20)	“Feasibility of Investigational Procedures and Efficacy of a Personalized Omega-3 Dietary Intervention in Alleviating Pain and Psychoneurological Symptoms in Breast Cancer Survivors” (20)	“Pain Manag Nurs 2023;24(1)” (20)	“10.1016/j.pmn.2022.03.007” (20)
Martínez, et al (21)	“A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study” (21)	“Clin Transl Radiat Oncol 2019;21(4)” (21)	“10.1007/s12094-018-1950-0” (21)
Wakatsuki, et	“Efeito do ômega 3 no	“Escola de	“https://repositorio.puc

al(22)	câncer de mama: revisão sistemática de literatura” (22)	Ciências Sociais e da Saúde,2022” (22)	goias.edu.br/jspui/handle/123456789/4110” (22)
Goupille, et al(23)	“Low Levels of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Bone Metastasis Formation in Premenopausal Women with Breast Cancer: A Retrospective Study”. (23)	“Nutrients 2020; 12(12)” (23)	“10.3390/nu12123832” (23)
Bae, et al (24)	“Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review with network meta-analysis” (24)	“Crit Rev Oncol Hematol 2023:181” (24)	“10.1016/j.critrevonc.2022.103898” (24)
Chas, et al(25)	“Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer” (25)	“Breast 2019;45(6)” (25)	“10.1016/j.breast.2019.04.001” (25)
Lustberg, et al(8)	“Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for	“Breast Cancer Res Treat,	“10.1007/s10549-017-4559-z” (8)

	prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain” (8)	2018 167(3)” (8)	
--	---	------------------	--

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Se evalúa la excelencia de la literatura a través de los artículos científicos elegidos (tabla 6), empleando la lista de verificación del "Programa de Habilidades de Evaluación Crítica España" (CASPe) (tabla 7).

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

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial” (18)	Ensayo clínico Aleatorizado (ECA)	A I	Fuerte
“Effects of Omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced Breast Cancer patients treated with Neoadjuvant CAF	ECA	A I	Fuerte

chemotherapy: A randomized controlled trial report”(17)			
“Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927)”	ECA	A I	Débil
“Feasibility of Investigational Procedures and Efficacy of a Personalized Omega-3 Dietary Intervention in Alleviating Pain and Psychoneurological Symptoms in Breast Cancer Survivors” (20)	ECA	A I	Fuerte
“A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study” (21)	ECA	B I	Fuerte
“Efeito do ômega 3 no câncer de mama: revisão sistemática de literatura” (22)	Revisión sistemática	B II	Fuerte
“Low Levels of Omega-3	Estudio cualitativo	B I	Débil

Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Bone Metastasis Formation in Premenopausal Women with Breast Cancer: A Retrospective Study". (23)			
"Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review with network meta-analysis" (24)	Revisión sistemática	A I	Fuerte
"Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer" (25)	Estudio cualitativo	B I	Débil
"Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain" (8)	ECA	BI	Débil

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** " Comparación de la efectividad clínica de los tratamientos para la artralgia inducida por inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama: Una revisión sistemática con metaanálisis en red".
- b) **Revisor:** Rosario Nora Menacho Flores
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** a2023801597@uwiener.edu.pe
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

"Bae K, Lamoury G, Carroll S, Morgia M, Lim S, Baron-Hay S, et al. Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review with network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Jan 1 ;181"
- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

La artralgia inducida con inhibidores de la aromatasa (AIA) contribuye a la mala adherencia a las terapias tipo hormonales en pacientes con cáncer de mama.

Objetivos

Examinar la efectividad clínica de múltiples terapias y clasificar las probabilidades para el tratamiento de la artralgia inducida por inhibidores de la aromatasa (AIA).

Metodología

Se realizó una revisión sistemática utilizando metaanálisis en red (NMA) Se buscaron ECA que estimaran los tratamientos para la AIA en mujeres posmenopáusicas HR+ BCa, en estadio 0-III desde su inicio hasta octubre de 2021. El NMA principal involucro a 1516 participantes de 17 ECA.

Resultados

La Acupuntura con $-0,97$ [IC del 95%: $-1,54$ ~- $0,41$]) fue la intervención mejor clasificada para mejorar la intensidad del dolor, seguida de la acupuntura simulada con ($-0,85$ [$-1,41$ ~- $0,28$]), la medicina herbaria multicomponente con ($-0,71$ [$-1,17$ ~- $0,25$]), el ejercicio con ($-0,59$ [$-0,92$ ~- $0,27$]), la duloxentina ($-0,35$ [$-0,59$ ~- $0,12$]), la vitamina D $-0,21$ [$-0,55$ a $0,12$]), los ácidos grasos omega -3 ($-0,16$ [$-0,43$ a $0,12$]), la fisioterapia ($-0,06$ [$-0,53$ a $0,41$]), la testosterona ($-0,04$ [$-0,31$ a $0,24$]) y los controles inactivos. Los productos naturales individuales fueron inferiores a los controles.

Conclusiones

La revisión actual proporciona nuevos conocimientos sobre el tratamiento de la AIA en sobrevivientes de cáncer de mama para aumentar la supervivencia y puede utilizarse para tomar decisiones basadas en evidencia con respecto al tratamiento.

2.2 Comentario Crítico

El artículo selecto para la evaluación crítica, referente a suplementación con omega 3 y su impacto en la artralgia, en pacientes con cáncer de mama,

pertenece a una revisión sistemática y MNA, un diseño de investigación clínica que satisfaga las normas más estrictas de validación científica, el cual nos permite la integración de datos, comparaciones directas e indirectas, derivadas de una red de estudios(26), que examinan más a fondo los efectos de varios tratamientos para disminuir los dolores articulares (artralgia), comparados entre sí y con un comparador común (placebo), lo que permite conocer la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones, tanto farmacológicas y dentro de ella considera, a los inmunomoduladores como los AGPI n-3 y los no farmacológicos.

Este análisis fue realizado, por nueve autores adscritos a universidad ubicada en Australia y en República de Corea, dos de nueve forman parte del departamento de medicina interna y siete de ellos del departamento de oncología del hospital de Doban (Corea) y Royal North Shore Hospital (Australia).

Este estudio titula " Comparación de la eficacia clínica de los tratamientos para la artralgia inducida por inhibidores de la aromataasa en pacientes con cáncer de mama: una revisión sistemática y metaanálisis en red", cuyo objetivo es seleccionar la evidencia actual, sobre los efectos de múltiples terapias intervencionistas y proporcionar probabilidades eficaces para reducir los síntomas de artralgia, derivados del tratamiento con inhibidores de aromataasa, en este grupo de pacientes . Si bien no menciona en el título la suplementación con omega 3, lo considera dentro del tratamiento farmacológico e inmunomodulador, pues como se verá según evidencia es considerado como complementó terapéutico para la reducción de las artralgias y más aún no solo asociado a cáncer sino también a otras enfermedades como Síndrome de Sjögren, o al lupus eritematoso(27,28) solo que al contrastarla con otros tratamientos se podrá evaluar su eficacia.

Fue seleccionado, precisamente por la relación con el objetivo examinado del estudio, ya que, el tema a tratar menciona, tratamientos para la AIA en pacientes con neoplasia de mama. Pese a los avances con terapias

adyuvantes, al menos el 20% de las pacientes, en etapa temprana desarrollaran a metástasis. Y al incorporar este tratamiento, se ha visto que altera drásticamente, pese a las elevadas tasas de supervivencia y el hecho de que el tratamiento puede durar varios años, deteriorando la vida del paciente con el transcurrir el tiempo, por los daños colaterales propios de la terapia(3).

Uno de los tratamientos a evaluar en este metaanálisis son los suplementos de AGPI n-3, el cual se fundamenta en su efecto antiinflamatorio, esto debido a su incorporación en sustratos que se han identificado en la fabricación de mediadores lipídicos pro-resolutivos específicos (SPM). Estos SPM son moléculas reconocidas por desempeñar un papel crucial en la respuesta inflamatoria y proteger al organismo de las repercusiones negativas de un proceso inflamatorio incontrolado. Estos trastornos se distinguen por la existencia de marcadores inflamatorios en concentraciones elevadas, principalmente citocinas y quimiocinas, en el foco inflamatorio y en la circulación sistémica, así como por una enorme infiltración de células inflamatorias en el lugar de actividad de la enfermedad(29).

Es pertinente y relevante, ya que investigaciones prospectivas, han revelado consecuencias secundarias en musculo y huesos por el uso de estos IA, los que han complicado el tratamiento, dando lugar a la interrupción del mismo, pues los efectos adversos más frecuentes, como rigidez por las mañanas, dolor de manos, rodillas, caderas, espalda, hombros y dificultades para desarrollar sus labores cotidianas (30) sin considerar que algunos terminan con fracturas, ya que la perdida mineral ósea aumenta en pacientes que toman IA como letrozol. desde la menopausia hasta los 4 años de tratamiento, consecuentemente los estrógenos también se han relacionado con efectos antinociceptivos, y se cree que la escasez de estrógenos produce una mayor sensibilidad al dolor (31)

El estudio seleccionado, presenta una metodología rigurosa, se añadió al futuro registro internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD4202019136967). Este metaanálisis en red, realizó una recuperación de

la información, en diversos bancos de datos y obtuvo datos desde el principio hasta noviembre 2019 en el idioma inglés.

Se considera el impacto de una intervención de una revisión sistemática, será incompleta, si no se evalúa el defecto de alguna inclinación, por ello se aprovechó el instrumento Cochrane de riesgo de sesgo (Rob 2), ya que es la más utilizada para los ensayos aleatorizados donde se evidencia posibles defectos en el estudio resumido y en base a ello se cimienta la certeza en la evidencia general (32)

El tema tratado debe ser de interés para el profesional de la nutrición, pues la responsabilidad de hacer el uso correcto de una terapia nutricional con inmunomoduladores, identificando al paciente (etapa de enfermedad), según evidencia científica, podría revertir algunos efectos adversos del propio tratamiento con IA.(33)

En esta revisión sistemática y metaanálisis en red, se consideraron 1516 participantes de 17 ECA, los que evalúan el impacto de la acción de AIA, sobre los cambios en la intensidad del dolor informados por las pacientes, mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con estadio 0 a III HR+ BCa, y que informaron haber desarrollado o empeorado el dolor musculoesquelético, después del inicio del tratamiento con IA, terapia hormonal adyuvante como letrozol, anastrozol, exemestano o tamoxifeno a una dosis estable en un periodo de 21 días a 12 meses.

Estas terapias con Inhibidores de Aromatasa (IA) como se menciona en la introducción, disminuye la esperanza de vida de este grupo de pacientes y provocando interrupción prematura de los tratamientos con IA, por la aparición de la artralgia, es decir, dolor y rigidez en las articulaciones. Si consideramos la repercusión del dolor en la vida cotidiana, en un estudio con sobrevivientes de cáncer de mama que aun llevan terapias hormonales, los pacientes con dolor presentaban puntuaciones anormalmente altas y al límite de ansiedad y depresión en la HADS (escala hospitalaria de ansiedad y depresión) con una

frecuencia cinco veces mayor que los pacientes sin dolor. Los pacientes con dolor también presentaban más discapacidades y angustia emocional que los pacientes sin dolor. Tanto el índice de calidad de vida como la puntuación del estado de salud fueron significativamente inferiores (peores) desde la perspectiva de la estadística, tanto en la cohorte con dolor en comparación con la cohorte sin dolor(34)

El artículo elegido para la revisión, evaluó una de las estrategias a estudiar la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3), los que, por muchos años, investigadores han estudiado su impacto en las reacciones funcionales de variedad de células inflamatorias y la producción de diferentes intermediarios químicos, modulando la producción de citoquinas proinflamatorias, eicosanoides antiinflamatorios y TNF-alfa e IL-6, es decir, operan como agentes antiinflamatorios (13), logra una menor capacidad de respuesta de monocitos, neutrófilos, macrófagos, células T a las células endoteliales en paralelo con la supresión de las moléculas de adhesión endotelial in vivo e in vitro, generando mayor resolución de la inflamación, produce una quimiotaxis leucocitaria disminuida y reducción de la síntesis de eicosanoides, por la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico en membrana (35)

El omega-3 interactúa con mediadores inflamatorios para controlar la división celular y la apoptosis, e incluso sus beneficios abarcan a BCa, con terapias neoadyuvantes de quimioterapias, en la mejora de xerostomías y disminución del marcador de proliferación celular Ki67 en los cánceres de mama, este marcador siempre se relaciona con peor pronóstico (17,18)

En este metaanálisis, se consideró dos criterios de valoración, el primario definir el dolor como una puntuación de 3 a 5 o superior en una escala de valoración de 11 puntos, lo que indica transitividad para 12 de 17 ensayos utilizando el BPI o Puntuación Breve de la Intensidad del Dolor (BPI-SF) cuestionario que pide a los sujetos que valoren el dolor de las últimas 24 horas

(peor, menor, medio y actual) y el grado en que interfiere con las actividades diarias, en la que las puntuaciones más altas indican más dolor, el índice de gravedad del dolor es auto informado por los mismos pacientes. Para realizar comparaciones directas, se utilizó Metaanálisis (MA) por pares estándar con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó un valor $p < 0,05$ para indicar significación estadística.

Los otros cinco ensayos se evaluaron mediante escalas analógicas visuales (EVA), que se miden en una línea horizontal de diez puntos, cuyos extremos representan expresiones de dolor intenso. El de la izquierda representa ausencia o baja intensidad, mientras que el de la derecha representa gran intensidad.

El criterio secundario fue el número de acontecimientos adversos notificados o daños causados por la intervención, que se evaluaron descriptivamente, como los casos de trastornos gastrointestinales, como eructos, gases, náuseas, vómitos y diarrea, en el uso de suplementos de omega 3 con dosificaciones altas en promedio de 4.3 a 7 gr /día y en la que al suplementar por 6 meses no mostraron disminución de dolor.(8)

En la discusión de los resultados, dado que el IA están altamente recomendado durante 5 a 10 años para las personas con (HR+ BCa), era necesario buscar tratamientos para menguar adecuadamente la artralgia.(36)

Dos elementos que requieren más investigación y sobre los que no se dispone de suficientes datos científicos de superioridad, para ofrecer recomendaciones definitivas, son la dosis y la duración del tratamiento, la cual varía entre los ECA de los metaanálisis. Para Shen y cols. dar una dosis de 3.3 gr por 24 semanas produjo disminución de dolor en sus pacientes con IMC mayor a 30, es decir obesas, y pueda deberse a que el omega 3 actúa mejor cuando presentan una inflamación crónica, puesto que en la no obesas no hubo significancia(19). Por su parte Hershman y cols. usando la misma dosis de 3.3 gr y en el mismo tiempo disminuyó 2 puntos en el puntaje de peor dolor del

cuestionario del BPI, pero fue significativo, pues el grupo control también redujo sus puntuaciones de dolor e incluso los niveles de triglicéridos, lo que pueda atribuirse a que el placebo contenía ingredientes como aceite de soja y maíz los que fueran activos en la disminución de la artralgia (37) . En otro ensayo Lustberg y cols, con dosis altas de 4.3 gr por 24 semanas no mostro significancia, como limitación, menciona al pequeño tamaño de muestra y los cuestionarios de síntomas, pues no eran específicos para los pacientes con IA (8). Sin embargo, la simbiosis entre Omega 3 y polifenoles como el hidroxitirosol y la curcumina con dosis bajas 1.380 mg, 37.5 mg y 150 mg respectivamente disminuyó, no solos las puntuaciones de dolor, también los niveles de proteína C reactiva (PCR) (21)

Dentro de las diferentes opciones terapéuticas en la evidencia actual se consideró 10 subgrupos que se analizaron y compararon con su placebo entre tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

Los resultados de este metaanálisis en red y revisión sistemática sobre el impacto de los tratamientos farmacéuticos, mediante las combinaciones por pares, de la suplementación con AGPI n-3 en pacientes HR+ BCa y su efecto en la disminución de artralgias no mostraron una diferencia significativa en la mejora del dolor en comparación con los controles, (DM -0,16, IC del 95% - 0.43, 0.12), ocupando el séptimo en eficacia de los 10 tratamientos considerados en el estudio(24)

Se reconocieron limitaciones como la duración de tratamiento con IA examinados en este metaanálisis, pues osciló entre tres semanas y doce meses, lo que supone un periodo muy corto. Por lo tanto, no fue posible para nuestra presente investigación establecer qué estrategia tuvo más éxito, para tratar la AIA en los supervivientes de BCa los que reciben un tratamiento prolongado con IA de hasta 10 años. No pudiendo descartar por completo la posibilidad de que las variaciones de tiempo tendrían un impacto en los hallazgos. Serán necesarios más metaanálisis para que los investigadores de

la toma de decisiones, dispongan de una base sólida, basada en suficientes ECA a corto y largo plazo.

El autor de este metaanálisis concluyó, que el tratamiento con mayor eficacia fueron los no farmacológicos como la acupuntura, la medicina herbaria multicomponente y ejercicios, etc., quedando en séptimo lugar los AGPI-n3. Cabe recalcar que la acupuntura fue la modalidad terapéutica examinada con más frecuencia y con menor frecuencia se evaluaron las terapias farmacéuticas, el ejercicio aeróbico, la marcha nórdica, los AGPI-n3 y la vitamina D(38). Es preciso encontrar las mejores formas de identificar, gestionar y evitar, este efecto secundario, como es el dolor articular intenso, lo que supone un reto para el cumplimiento del tratamiento de la artralgia por parte de los pacientes, por ello las técnicas de control al dolor deban tener éxito. Nuestros resultados mostraron que, AGPI n3 tiene un bajo impacto en incidencia, sin embargo, es útil para disminuir los síntomas de AIA. La tasa significativa de pacientes que experimentan artralgia, sugiere la gestión de más trabajo, más estudios ECA sólidos, para evitar comorbilidades a largo plazo y no aumentar las cifras de mortalidad en los supervivientes de cáncer de mama, considerando como evidencia, los hallazgos recientemente encontrados.

2.3 Importancia de los resultados

El efecto adverso de la Artralgia, por el uso de Inhibidores de Aromatasa y la elevada morbilidad y muerte de pacientes con neoplasia de mama con afinidad de sus células a estrógeno, hace pertinente la necesidad de buscar estrategia de atención de la enfermedad y en este artículo de revisión y metaanálisis, se emplea un enfoque descriptivo, para comparar diversas terapias farmacéuticas y no farmacológicas para menguar la AIA, en forma directa e indirecta, por lo que se proporciona información pertinente.

El artículo ofrece detalles cruciales sobre los aspectos que hay que tener en cuenta, cuando se piensa, en utilizar AGPI-n3, como la cantidad y tiempo de la

atención, además considerando que la simbiosis con polifenoles es prometedora, permitiendo utilizar menor dosis y sin efectos secundarios.

Nuestros resultados de una búsqueda sistemática exhaustiva representan los datos disponibles en la falta de un acuerdo claro sobre el tratamiento de la AIA.

La importancia radica en la posibilidad de no discontinuar el tratamiento que lleva el paciente oncológico de mama a desertar, por los efectos coadyuvantes de toxicidad, como estrategia de prevención a la artralgia, mejorando la sobrevivencia de este grupo de pacientes.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Se ha considerado efectivo idear un sistema de clasificación del grado de recomendación y evidencia basado en la experiencia de los expertos y que se vincule con la herramienta de comprobación del método CASpe, la que nos guiara a la determinación como Fuerte o Débil.

Tomamos la decisión de examinar a fondo cada aspecto del estudio y conectarlo con la consulta original. Este estudio fue seleccionado en base a su consideración de los términos clave más comparables, obteniendo un grado de recomendación Fuerte y un alto nivel de evidencia, A I.

2.5 Respuesta a la pregunta

Al responder a la pregunta clínica enunciada ¿Cuál será el efecto de la suplementación con omega 3 en la reducción de síntomas de Artralgia en mujeres adultas con cáncer de mama?

Según el NMA en red revisado, el promedio de los Ácidos Grasos Polinsaturados Omega 3 (AGPI-n3) a dosis de 3.3 gr /día con una proporción de 40 a 20 de EPA/DHA por 24 semanas, es una herramienta útil para tratar el dolor como la artralgia, sin embargo, no muestra significancia en comparación

con el placebo y demás tratamientos, presentando una calidad baja en la evidencia y un riesgo mínimo de incidentes desfavorables. Por ello, es necesario a la hora de tomar decisiones terapéuticas, el tener en cuenta las ventajas de cada tratamiento.

Son necesarias NMA ampliadas que incorporen ensayos clínicos meticulosamente planificados para mejorar las sugerencias mencionadas anteriormente para el manejo del AIA en el futuro.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Considerar que la terapia nutricional del paciente con cáncer de mama que recibe Inhibidores de aromataasa, debe ser variada con inclusión de AGPI - n3, no solo como suplemento, si no como ración dietaria, por sus propiedades al intervenir parcialmente en la resolución de la inflamación y equilibrando el aporte dietario, en el que se consume más Omega 6.
2. Es importante constatar dosis y duración, si se suplementa con AGPI-n3, todo dependerá del tiempo de inicio de la terapia hormonal para crear un paralelo entre mejora y sensación de dolor, recordar, que se busca hacer llevadero el tratamiento largo, de aproximadamente 8 a 10 años. permitiendo un manejo efectivo de los síntomas de artralgia y mejorando la adherencia al tratamiento que llevan los pacientes con neoplasia de mama que usan IA.
3. Recordar, que la suplementación con cantidades elevadas de AGPI-n3, provoca colaterales digestivos como eructos, dispepsias, nauseas entre otros, y lo que elevaría el deterioro del tratamiento y bienestar del paciente, quien busca una alternativa para los dolores provocados por la Artralgia.

4. Es crucial investigar la eficacia de la terapia multimodal, que considera las intervenciones farmacéuticas y no farmacéuticas, en combinación con la suplementación de AGPI-n3, se requiere proyectos más rigurosos de los ECA, para obtener resultados con una calidad metodológica excelente
5. Conversar con nuestros pacientes y considerar la elección de las terapias farmacológicas frente a no farmacológicas y la probabilidad de que se tolere cualquier posible efecto secundario, siempre buscando concluir sus terapias, generando menor riesgo de mortalidad, a la que están expuestas.
6. Ampliar estudios que se relacionen con mejorar los síntomas de artralgia, cáncer de mama y el suplemento de inmunomoduladores, donde el profesional de nutrición aborde su especialidad con nuevas estrategias para la población peruana, ya que la evidencia es poca en relación a las variables de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Generali D, Berardi R, Caruso M, Cazzaniga M, Garrone O, Minchella I, et al. Aromatase inhibitors: the journey from the state of the art to clinical open questions. *Front Oncol.* 2023 Dec 22;13.
2. Martínez Villacrés J, Luna Meza AM, Ballen DF, Suarez Rodríguez RA, Saenz Ladino A, Sánchez Castillo JO, et al. Tratamiento sistémico para el cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2023 Feb 1;27(Supl. 1):42–51.
3. Téllez Bernal E, Falcón Flores O, Méndez Tamariz RM, Zalapa Velázquez R, Aguilar Priego JM, Mendoza López A. Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016 May;15(3):116–20.
4. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Aug 10;28(23):3784–96.
5. Pérez Álvarez Á, Muñoz Fernández MJ. Eficacia del ejercicio de fuerza en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento de radioterapia: revisión bibliográfica. *Revista Iberoamericana de Salud y Deporte Osuna Journals.* 2023 Mar;85–96.

6. American Society of clinical Oncology. Cáncer de mama: Estadísticas. Cáncer de mama: Estadísticas [Internet]. EE.UU; 2022 Jan [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
7. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA PYCDECP. Sala Situacional del Cáncer en el Perú [Internet]. Lima; 2022 Apr [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2022/SE37/cancer.pdf>
8. Lustberg MB, Orchard TS, Reinbolt R, Andridge R, Pan X, Belury M, et al. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2023 May 16];167(3):709–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101597/>
9. Lisa D Yee, MD C of HMC. Good clinical practice NETWORK. 2023 [cited 2023 May 14]. Ácidos grasos omega 3 en Cáncer de mama - Registro de ensayos clínicos - ICH GCP. Available from: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02295059>
10. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007 May;129(1–2):210–23.
11. Kim TH, Kang JW, Lee TH. Therapeutic options for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors: A systematic review of systematic reviews, evidence mapping, and network meta-analysis. *Maturitas*. 2018 Dec;118:29–37.
12. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):645–62.
13. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017 Oct 15;45(5):1105–15.
14. Téllez Bernal E, Falcón Flores O, Méndez Tamariz RM, Zalapa Velázquez R, Aguilar Priego JM, Mendoza López A. Fe de errores de «Prevalencia de artralgiyas y mialgiyas en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa». *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016 Jul;15(4):260.

15. Clara A, De Oliveira¹ R, Melo F. Efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer. [cited 2023 May 8]; Available from: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/763>
16. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul 12;134(2):459–78.
17. Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, Budijitno S, Suwardjo S, Purnomo J, et al. Effects of Omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced Breast Cancer patients treated with Neoadjuvant CAF chemotherapy: A randomized controlled trial report. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2019;20(3):911–6.
18. De la Rosa Oliva F, García AM, Calzada HR, Astudillo de la Vega H, Rocha EB, Lara-Medina F, et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutr Hosp.* 2019;36(4):769–76.
19. Shen S, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Gralow J, et al. Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927). *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(3):603–10.
20. Xu W, Finitsis D, Salner A, Judge M. Feasibility of Investigational Procedures and Efficacy of a Personalized Omega-3 Dietary Intervention in Alleviating Pain and Psychoneurological Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Pain Management Nursing.* 2023 Feb 1;24(1):78–88.
21. Martínez N, Herrera M, Frías L, Provencio M, Pérez-Carrión R, Díaz V, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2023 May 8];21(4):489–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293230/>
22. Wakatsuki MH, Ferreira De Abreu VR. Efeito do ômega 3 no câncer de mama: revisão sistemática de literatura. *Escola de Ciências Sociais e da Saúde* [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2023 May 17]; Available from: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/4110>

23. Goupille C, Frank PG, Arbion F, Jourdan ML, Guimaraes C, Pinault M, et al. Low Levels of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Bone Metastasis Formation in Premenopausal Women with Breast Cancer: A Retrospective Study. *Nutrients* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 May 8];12(12):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765404>
24. Bae K, Lamoury G, Carroll S, Morgia M, Lim S, Baron-Hay S, et al. Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review with network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 May 17];181. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535489/>
25. Chas M, Goupille C, Arbion F, Bougnoux P, Pinault M, Jourdan ML, et al. Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer. *Breast* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 May 8];45:113–7. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977619304813/fulltext>
26. Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. [Basic concepts for network meta-analysis]. *Aten Primaria*. 2014 Dec;46(10):573–81.
27. Castrejón-Morales CY, Granados-Portillo O, Cruz-Bautista I, Ruiz-Quintero N, Manjarrez I, Lima G, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acids in primary Sjögren's syndrome: clinical meaning and association with inflammation. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):34–9.
28. Duarte-García A, Myasoedova E, Karmacharya P, Hocaoglu M, Murad MH, Warrington KJ, et al. Effect of omega-3 fatty acids on systemic lupus erythematosus disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2020 Dec;19(12):102688.
29. Parolini C. The Role of Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Inflammatory-Based Disease: The Case of Rheumatoid Arthritis. *Mar Drugs*. 2023 Dec 27;22(1):17.
30. Moscetti L, Agnese Fabbri M, Sperduti I, Fabrizio N, Frittelli P, Massari A, et al. Adjuvant aromatase inhibitor therapy in early breast cancer: what factors lead patients to discontinue treatment? *Tumori*. 2015;101(5):469–73.
31. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Research*. 2011 Apr 14;13(2):205.

32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;14898.
33. Reyes-Torres C, Delgado-Salgado AD, Díaz-Paredes S, Willars-Inman EL. Inmunonutrición en el paciente oncológico quirúrgico: actualización y estado del arte. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2022 Dec 8;5(4).
34. Pérez C, Ochoa D, Sánchez N, Ballesteros AI, Santidrián S, López I, et al. Pain in Long-Term Cancer Survivors: Prevalence and Impact in a Cohort Composed Mostly of Breast Cancer Survivors. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 20;16(8):1581.
35. Yamada H, Yoshida M, Nakano Y, Suganami T, Satoh N, Mita T, et al. In Vivo and In Vitro Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Adhesion Molecules by Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Dec;28(12):2173–9.
36. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1673–86.
37. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Awad D, Dakhil SR, Gralow J, et al. Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1910–7.
38. Kim TH, Kang JW, Lee TH. Therapeutic options for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors: A systematic review of systematic reviews, evidence mapping, and network meta-analysis. *Maturitas*. 2018 Dec;118:29–37.

ANEXOS

Evaluación con la herramienta CASPE: Ensayos clínicos

Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial(18)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	No
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos a cambios composición corporal y perfil metabólico. Solo para xerostomía. (p=0.0001).
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
Effects of Omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced Breast Cancer patients treated with Neoadjuvant CAF chemotherapy: A randomized controlled trial report(17)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados	Si

de igual modo?	
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Se encontró significancia positiva en la disminución del Ki-67 y VEGF y la suplementación de Omega 3 (p=0.001)
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927)(19)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en	No

estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Los AGO3 redujeron de forma significativa los niveles séricos de triglicéridos (P = 0,03) y el dolor articular peor/medio (P = 0,02/0,002) y mejoraron de forma significativa el dolor en las manos (P = 0,04), el dolor en la cadera/rodilla (P = 0,01) y la calidad de vida (CdV) (P = 0,02) en las pacientes obesas.
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Feasibility of Investigational Procedures and Efficacy of a Personalized Omega-3 Dietary Intervention in Alleviating Pain and Psychoneurological Symptoms in Breast Cancer Survivors(20)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: -	No

Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	El grupo con alto contenido de omega-3LC tuvo una disminución significativa en el dolor ($p < 0,01$), el estrés percibido ($p < 0,05$), el sueño ($p < 0,001$), la depresión ($p < 0,001$) y la fatiga ($p < .01$)
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study(21)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del	Si

estudio todos los pacientes que entraron en él?	
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	No
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Se halló significancia positiva en reducción del PCR media a los 30 días ($p=0,014$) Hubo una reducción media de 1,6 puntos en la escala del dolor ($p=0,011$)
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain(8)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mejoría en los síntomas articulares con la suplementación con altas dosis de n-3 PUFA
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis

Efeito do ômega 3 no câncer de mama: revisão sistemática de literatura(22)

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los ácidos grasos omega 3 mostro resultados controvertidos para la artralgia, dependía de la dosis y tiempo, pero si hubo mejoría como efecto antioxidante en xerostomía, resorción ósea, perfil lipídico y densidad mamaria .
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Disminución de la resorción ósea en el grupo suplementado en comparación con el placebo (P<0.05) - Disminución de los niveles de triglicéridos en el grupo suplementado (p=0,01) y aumento de HDL (p=0,007); -El DHA disminuyó la densidad mamaria absoluta en pacientes con IMC>29 (p=0,0076) -Aumento significativo de glóbulos rojos en el grupo suplementado(p<0,001) -Aumento plasmático de EPA (p=0,004), DHA

	(p=0,007
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: A systematic review with network meta-analysis(24)	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	- La acupuntura fue la intervención mejor clasificada para mejorar la intensidad del dolor, seguida de la acupuntura simulada,

	la medicina herbaria multicomponente, el ejercicio, la duloxetina, la vitamina D, los ácidos grasos omega-3, la fisioterapia, la testosterona y los controles inactivos.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Evaluación con la herramienta CASPE: Estudio Cualitativo

Low Levels of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Bone Metastasis Formation in Premenopausal Women with Breast Cancer: A Retrospective Study.(23)	
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la información?	Si
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Si
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Si
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el	Si

método utilizado?	
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Si
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexividad)?	Si
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	No
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	Si
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	-Se encontró una asociación negativa entre los niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga <i>n</i> - 3 (CL-PUFA) en el tejido adiposo mamario y el desarrollo de metástasis óseas en mujeres premenopáusicas. -No se observó ninguna asociación significativa en mujeres posmenopáusicas.
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Si

Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer(25)	
1. ¿Se definieron de forma clara los	Si

objetivos de la información?	
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Si
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Si
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Si
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Si
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexividad)?	Si
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	No
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	Si
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	El cáncer de mama inflamatorio se asoció con niveles reducidos de ácido eicosapentanoico en el tejido adiposo mamario.
10. ¿Son aplicables los resultados de	Si

la investigación?	
-------------------	--

● 7% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 4% Internet database
- 0% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 6% Submitted Works database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Universidad Wiener on 2023-05-26 Submitted works	2%
2	Universidad Wiener on 2023-05-29 Submitted works	1%
3	Universidad Wiener on 2023-06-05 Submitted works	<1%
4	Universidad Wiener on 2023-05-27 Submitted works	<1%
5	Pontificia Universidad Catolica del Peru on 2024-06-16 Submitted works	<1%
6	Universidad Wiener on 2023-05-26 Submitted works	<1%
7	Universidad Wiener on 2023-05-29 Submitted works	<1%
8	Universidad Wiener on 2023-06-04 Submitted works	<1%