



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS
GRASOS OMEGA-3 SOBRE INDICADORES NUTRICIONALES Y
DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN
ONCOLÓGICA**

AUTORA

ANDREA MARINA WINDMUELLER CORTÉS

ASESOR

Mg. EDGARDO JHOFFRE PALMA GUTIERREZ

LIMA, 2021

DEDICATORIA

A todos los pacientes oncológicos que tuve el privilegio de acompañar y me inspiran a seguir formándome como profesional.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor el Mg. Edgardo Palma Gutiérrez por su apoyo y dedicación.

APROBACIÓN DEL ASESOR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	6
1.2. Metodología	6
1.3. Formulación de la pregunta según esquema PS (Población-Situación Clínica)	8
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	9
1.5. Metodología de búsqueda de información	9
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	15
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
2.1. Artículo para revisión	18
2.2. Comentario crítico	18
2.3. Importancia de los resultados	24
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	24
2.5. Respuesta a la pregunta	24
RECOMENDACIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	29

RESUMEN

Los tratamientos oncológicos como la cirugía y/o quimioterapia afectan el estado nutricional de los pacientes, debido a las posibles complicaciones posoperatorias que se pueden presentar, la inflamación que generan y la pérdida de peso a consecuencia de una menor ingesta. La presente investigación secundaria titulada como Revisión crítica: Efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 sobre indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal, tuvo como objetivo analizar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino sobre indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino mejora los indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes adultos con cáncer colorrectal? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Medline y Cochrane, encontrando 62 artículos, siendo seleccionados 6 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPe, seleccionándose finalmente el ensayo clínico aleatorizado titulado como “Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer”, el cual posee un nivel de evidencia I y grado de recomendación débil, de acuerdo a la expertise de la investigadora. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación de 3 g de ácidos grasos omega-3 de origen marino durante el perioperatorio no mejoró los indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en este grupo de pacientes adultos con cáncer colorrectal.

Palabras clave: Cáncer, colorrectal, omega-3, aceite de pescado, suplementación

ABSTRACT

Cancer treatments such as surgery and/or chemotherapy affect the nutritional status of patients, due to the possible postoperative complications that may occur, the inflammation they generate and weight loss as a result of a lower intake. The present secondary research entitled Critical review: Effect of omega-3 fatty acid supplementation on nutritional indicators and clinical outcomes in patients with colorectal cancer, aimed to analyze the effect of omega-3 fatty acid supplementation of marine origin on nutritional indicators and clinical outcomes in patients with colorectal cancer. The clinical question was: Does marine omega-3 fatty acid supplementation improve nutritional indicators and clinical outcomes in adult patients with colorectal cancer? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The search for information was carried out in Medline and Cochrane, finding 62 articles, 6 of which were selected that have been evaluated by the CASPe critical reading tool, finally selecting the randomized clinical trial entitled "Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer", which has a level of evidence I and a weak recommendation grade, according to the expertise of the researcher. The critical comment allowed to conclude that the supplementation of 3 g of omega-3 fatty acids of marine origin during the perioperative period did not improve the nutritional indicators and clinical outcomes in this group of adult patients with colorectal cancer.

Key words: Cancer, colorectal, omega-3, fish oil, supplementation

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del cáncer colorrectal (CCR) está influenciado por factores genéticos, ambientales, socioeconómicos, estilos de vida, entre otros. Si bien existen tipos de cáncer colorrectal hereditarios, la mayoría son de tipo no hereditario y son consecuencia de mutaciones somáticas debido a factores medioambientales como los hábitos de alimentación al estilo occidental, el tabaquismo y el sedentarismo^{1,2}. En consecuencia la incidencia de cáncer colorrectal está aumentando rápidamente y ocupa el cuarto lugar después del cáncer de mama, próstata y a nivel mundial y se espera que aumente aún más con el envejecimiento de la población en general. Asimismo, ocupa el tercer lugar en mortalidad después del cáncer de pulmón y mama para ambos sexos en el mundo. En el Perú, la incidencia de cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar con 16.4 % y tiene una mortalidad de 8.1% según la plataforma GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³.

Este tipo de cáncer es una enfermedad dispar que se presenta en colon y recto que forman parte del sistema gastrointestinal y por lo tanto si éstos se ven afectados también se afecta el estado nutricional del paciente. La malnutrición asociada al cáncer puede variar mucho según la localización, el tipo de tumor y el estadio del cáncer. Los pacientes oncológicos con mayor riesgo de desnutrición son aquellos con tumores de cabeza y cuello, del sistema gastrointestinal, de hígado y de pulmón. La prevalencia de desnutrición en pacientes con cáncer puede variar entre 20% y 70%, e incluso se calcula que el 20% al 30% de las muertes de estos pacientes son atribuibles a la desnutrición más que a la misma enfermedad^{4,5}.

Hay que destacar que la malnutrición no solo se debe a una menor ingesta de alimentos, sino también a un mayor requerimiento de energía y de proteína a consecuencia de una inflamación sistémica. El tumor libera factores inflamatorios que afectan la función del cerebro, el hígado, los músculos y las grasas como el TNF- α , IL-1y IL-6. Las señales de apetito están alteradas causando anorexia que resulta en una menor ingesta y lleva a la pérdida de peso. A nivel muscular se

produce un desequilibrio anabólico/catabólico que lleva a la reducción de la masa muscular y de la fuerza. Estos cambios metabólicos aumentan la fatiga y podrían producir una pérdida de la capacidad funcional. Precisamente la caquexia oncológica caracterizada por la pérdida involuntaria de peso con pérdida continua de masa muscular esquelética con o sin pérdida de masa grasa, acentúan el deterioro funcional. A medida que la población es más longeva, el número de adultos mayores con cáncer aumenta. La mayoría de los casos de pacientes con neoplasia colorrectal se encuentra en las personas mayores de 70 años. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia^{4,6,7,8}.

El estado nutricional de estos pacientes no solo se ve afectado por la neoplasia sino también por los tratamientos como la cirugía, quimioterapia y radioterapia que pueden generar más inflamación. La disminución de la masa muscular ya sea por la caquexia oncológica y/o la sarcopenia por la edad se ha encontrado que está asociada con un aumento de la toxicidad y la mortalidad relacionadas con la quimioterapia en pacientes con cáncer de colon en estadios avanzados sometidos a quimioterapia adyuvante después de una cirugía curativa. Esto se debe a que las citocinas proinflamatorias producidas por el tumor producen inflamación y pueden alterar la producción de proteínas de fase aguda por el hígado, lo que lleva a una menor eliminación del fármaco y provoca el riesgo de toxicidad de los agentes anticancerosos^{4,7}. Jung et al., analizaron el efecto de la reducción de la masa muscular sobre algunos desenlaces clínicos como tolerancia a la quimioterapia y la supervivencia de los pacientes con CCR. Para ello examinaron los datos de 229 pacientes con cáncer de colon en estadio III que recibieron quimioterapia adyuvante con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. Los resultados arrojaron que la reducción de la masa muscular se asoció con un mayor riesgo de toxicidad de grado 3-4 y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de colon en estadio III⁹.

Un estudio analizó la ingesta alimentaria, medidas antropométricas, pruebas bioquímicas, riesgo de desnutrición, caquexia y composición corporal con la ayuda

de imágenes de tomografía computarizada en 77 pacientes con carcinoma colorrectal estadio IV de Canadá y Noruega. Se encontró que entre el 22% y el 55% de los pacientes presentaban caquexia. Además, se detectó que 34% tenían desnutrición, 39% eran sarcopénicos y 42% estaban en riesgo nutricional. La caquexia y la desnutrición siguieron siendo predictores significativos de desenlaces como supervivencia inclusive después de los ajustes por país, sexo y edad⁶. Asimismo, Margandant et al., examinaron el valor pronóstico de la densidad muscular como predictor de complicaciones postoperatorias en pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. En este estudio que incluyó a 373 pacientes se encontró una relación significativa entre una densidad muscular baja y complicaciones postoperatorias como fuga anastomótica en pacientes con una anastomosis primaria⁷. La sarcopenia que se mide con la ayuda de tres parámetros: fuerza muscular, cantidad de músculo y rendimiento físico, en pacientes con cáncer colorrectal oscila entre el 12% y el 60% según Vergara-Fernández et al¹⁰. Igualmente, el meta-análisis realizado por Sun y colegas que incluyó 12 estudios con 5337 pacientes encontró que los pacientes con CCR que presentaban sarcopenia tuvieron estancias hospitalarias más largas, mayor incidencia de morbilidad postoperatoria, así como una mayor mortalidad. La sarcopenia se asoció significativamente con una menor supervivencia en general, una disminución de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica para pacientes con CCR no metastásico¹. De modo similar un estudio observacional que incluyó a 3262 mujeres y hombres del norte de California diagnosticados con cáncer colorrectal en estadios I a III, encontró que aquellos con densidad del músculo esquelético baja tenían riesgos elevados de mortalidad general y específica de la enfermedad, independientemente de la masa muscular o la adiposidad¹².

Al mejorar el estado nutricional también se puede mejorar la tolerancia y adherencia a los tratamientos oncológicos, los desenlaces clínicos y la calidad de vida del paciente. Es por eso que se ha buscado una terapia adyuvante con lípidos omega 3. Especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) obtenidos del aceite de pescado han mostrado tener efectos beneficios sobre el estado nutricional ya que mejoran el apetito, evitan la pérdida de peso y se están investigando como estrategia para revertir la caquexia oncológica. Se busca una mejora en el estado inflamatorio y la modulación de la homeostasis muscular. Cuando el EPA y el DHA se incorporan a la membrana celular modifican la síntesis de prostaglandinas y producen mediadores pro-resolutivos, promoviendo la acción antiinflamatoria y la inhibición de las vías catabólicas^{13,14}.

Debido a la presencia de inflamación y la magnitud de las respuestas inflamatorias sistémicas, el cáncer puede llevar a un deterioro progresivo del estado nutricional. El estudio de Silva Jde A y colegas tuvo como objetivo analizar si la suplementación con aceite de pescado en pacientes con cáncer colorrectal que reciben quimioterapia tiene un impacto sobre los marcadores de inflamación y/o el estado nutricional. Para ello se separaron a los 23 participantes en dos grupos al azar. El grupo suplementado recibió 2 g de aceite de pescado (4 cápsulas que contenían un total de 600 mg de EPA + DHA) al día durante 9 semanas empezando el primer día de quimioterapia. Las mediciones del estado nutricional y de los marcadores inflamatorios se realizaron al comienzo de la suplementación y después de las 9 semanas. La comparación de los valores entre el grupo suplementado y el control después de este periodo, el único marcador que presentó niveles menores fue la proteína C-reactiva, pero con una asociación estadística límite ($P = 0,09$). Cuando se comparan los valores entre los grupos según el final menos el comienzo de la suplementación, se evidencia una reducción del peso y el IMC en el grupo control ($P = 0.01$ y $P = 0.03$, respectivamente). En cambio, estos indicadores no variaron en el grupo de suplementados entre el comienzo y el final de la suplementación. Sin embargo, en el grupo que recibió el aceite de pescado se redujo el nivel de proteína C-reactiva más no en el grupo control con una diferencia marginal ($P = 0,06$). La suplementación con EPA y DHA tuvo un efecto positivo sobre la relación PCR/albúmina entre los dos grupos entre el inicio del estudio y después de las 9 semanas de quimioterapia. La diferencia entre los valores de la relación

PCR/albúmina entre el grupo suplementado y el control después del periodo de tratamiento mostró una asociación límite ($P = 0,09$). El cambio en el grupo de intervención fue estadísticamente significativo ($P = 0,05$), mientras que en el grupo control no hubo cambio entre el valor inicial y el final ($P = 0,58$). En el grupo suplementado se evidenció una mejora en el grado de riesgo de complicación o muerte: un aumento del 10% al 20% en el número de pacientes sin riesgo y una reducción del 27.4% al 10% en el grupo de mayor riesgo. En el grupo control, los sujetos sin riesgo disminuyeron del 25% al 12.5%, mientras que el mayor riesgo de complicaciones o muerte aumentó del 41.7% al 62%. Los resultados encontrados se consideran desenlaces clínicamente relevantes¹⁵.

Por el contrario, el grupo de investigadores liderado por De Quadros Camargo evaluaron los efectos de la suplementación con aceite de pescado en 30 individuos con CCR durante las primeras 9 semanas de su tratamiento con quimioterapia. El grupo suplementado recibió 0,6 g de EPA y DHA al día mientras que el grupo control no recibió ni placebo. Los participantes que recibieron la suplementación con el aceite de pescado presentaron valores menores antígeno carcinoembrionario (CEA) después de la quimioterapia y el tiempo hasta la progresión del tumor fue más largo¹⁶.

Dada la alta incidencia de pacientes con cáncer de colon se requieren intervenciones nutricionales como la planteada en la presente revisión crítica para ayudar a que dicha situación mejore. El presente trabajo será útil como referencia para los especialistas en el tema y como base para nuevos proyectos de salud pública o ciencias aplicadas. Además, supone una reducción de costos para el hospital, clínica, estado, etc. ya que el profesional de la salud no tendrá que buscar esa información. Por tales motivos, el objetivo de la presente revisión crítica fue analizar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino sobre indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, ya que se trata de una revisión crítica que busca contestar a la pregunta clínica formulada analizando estudios cuantitativos y/o cualitativos seleccionados por principios metodológicos y experimentales.

1.2 Metodología

Para la realización de la lectura crítica se seguirá la metodología según la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) empleándose las 5 fases de la NuBe descritas a continuación:

- **Formulación de la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** Se formuló la siguiente pregunta clínica *¿Los pacientes adultos con cáncer colorrectal que reciben suplementos de ácidos grasos omega 3 vía oral podrían mejorar sus indicadores nutricionales y desenlaces clínicos?* para responder a la problemática de esta investigación. Como primer paso se realizó una búsqueda bibliográfica con las palabras clave en los motores de búsqueda Google Académico y Dimensions y luego para la búsqueda sistemática se utilizaron las bases de datos MedLine, Cochrane, Springer y Scielo.
- **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Se seleccionaron ensayos clínicos que investigan la suplementación de ácidos grasos omega 3 de origen marino vía oral en pacientes adultos con cáncer colorrectal. De 63 artículos encontrados, se eligieron 8 artículos que puedan dar respuesta a la pregunta clínica formulada y hayan sido publicados en los últimos 8 años.
- **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** Con la ayuda de la herramienta para la lectura crítica CASPe se evaluaron los artículos científicos previamente elegidos según metodología, diseño y resultados.

- **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Los artículos científicos son valorados con el CASPe tomando en cuenta los niveles de evidencia y los grados de recomendación definidos en las siguientes tablas.

Tabla 1. Nivel de evidencia para la evaluación de los artículos científicos

Nivel de evidencia	Categoría	Preguntas que deben responder obligatoriamente y de forma consistente
I	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos aleatorizados • Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntas N° 2, 4 y 8 de la herramienta CASPE para ECA • Preguntas N° 2, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS
II A	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización • Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización 	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntas N° 1, 3 y 8 de la herramienta CASPE para ECA • Preguntas N° 1, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS
II B	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización • Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización • Evidencia que surge a partir de estudios de cohorte o de casos y controles 	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntas N° 1 y 3 de la herramienta CASPE para ECA • Preguntas N° 1 y 4 de la herramienta CASPE para RS • Preguntas N° 1 al 8 de la herramienta CASPE para estudios de cohorte
III	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia que surge a partir de opinión de expertos, basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comité de expertos. 	<ul style="list-style-type: none"> • No pueden ser evaluados por la herramienta CASPE.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, RS: Revisión sistemática

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

Grado de recomendación	Criterios considerados de la herramienta CASPE
FUERTE	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas N° 7, 9 y 11 • Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente las preguntas N° 6, 8 y 10 • Estudios de cohorte que respondan consistentemente las preguntas N° 6 y 8
DÉBIL	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta N° 7 • Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente la pregunta N° 6 • Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta N° 8

- **Aplicación, evaluación y actualización continua:** En base al artículo científico seleccionado y evaluado que mejor brinde respuesta a la pregunta clínica, se desarrolla el comentario crítico contrastando literatura actual específica del tema para su aplicación en la práctica clínica que deberá revisarse y actualizarse de manera continua.

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

Se definió el tipo de paciente y situación clínica y se describe la pregunta clínica en la siguiente tabla 3:

Tabla 3. Formulación de la pregunta según esquema PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes adultos con cáncer colorrectal que reciben suplementación con ácidos grasos omega-3 de origen marino
SITUACIÓN CLÍNICA	Mejores indicadores nutricionales y desenlaces clínicos luego de la suplementación
PREGUNTA CLÍNICA: ¿La suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino mejora los indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes adultos con cáncer colorrectal?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable y pertinente ya que se investiga a una población con cáncer colorrectal, un tipo de cáncer con una incidencia en aumento a nivel nacional. La revisión crítica de los estudios científicos genera recomendaciones basadas en evidencia para ser aplicadas en el manejo nutricional del paciente oncológico con una neoplasia colorrectal y de esta manera mejorar su estado nutricional y calidad de vida.

1.5 Metodología de búsqueda de información

Se definieron las palabras claves para la búsqueda bibliográfica de los artículos científicos (tabla 4) y las estrategias de búsqueda (tabla 5) y con esto se realiza la búsqueda de estudios clínicos de intervención que ayuden a contestar la pregunta clínica. Para ello se utilizaron los motores de búsqueda bibliográfica Google Académico y Dimensions. A continuación, se desarrolla la búsqueda sistemática de manera más específica en las bases de datos MedLine, Science Direct, Cochrane y Scielo.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRA CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SINÓNIMO
CÁNCER	CANCER	CÂNCER	NEOPLASIA
COLORRECTAL	COLORECTAL	COLORECTAL	COLON
OMEGA-3	OMEGA-3	ÔMEGA 3	Ω-3, ω-3, n-3, PUFA n-3
ACEITE DE PESCADO	FISH OIL	ÓLEO DE PEIXE	ACEITE DE PESCADO
SUPLEMEN- TACIÓN	SUPPLEMEN- TATION	SUPLEMEN- TAÇÃO	TERAPIA NUTRICIONAL

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	Nº artículos encontrados	Nº artículos seleccionados
MedLine	22 de agosto de 2020	Página web	8	1
MedLine	25 de agosto de 2020	Página web	10	2
Cochrane	26 de agosto de 2020	Página web	1	0
MedLine	29 de agosto de 2020	Página web	13	1
MedLine	03 de setiembre de 2020	Página web	26	1
MedLine	04 de octubre de 2020	Página web	4	1
TOTAL			62	6

Con los artículos científicos elegidos de las bases de datos utilizadas para la búsqueda, se realiza una recopilación bibliográfica de cada artículo descrita en la tabla 6.

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título artículo	Revista (volumen, año, número)	Link	Idioma	Método
De Quadros Camargo C, et al.	Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer	Nutr Cancer 2016;68(1)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700096/	Inglés	Ensayo clínico aleatorizado
Hossain T, et al.	A double-blind randomized controlled trial of the effects of eicosapentaenoic acid supplementation on muscle inflammation and physical function in patients undergoing colorectal cancer resection	Clin Nutr 2020, Jul;39(7)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648815/	Inglés	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado
Sorensen LS, et al.	Long-term outcomes after perioperative treatment with	BJS Open 2020 May 11;4(4)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397352/pdf/BJS5-4-678.pdf	Inglés	Ensayo clínico aleatorizado,

	omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer				doble ciego y controlado
Sorensen LS, et al.	Effects of Perioperative Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Leukotriene B4 and Leukotriene B5 Production by Stimulated Neutrophils in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Intervention Trial	Nutrients 2014 Sep 29;6(10)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210906/pdf/nutrients-06-04043.pdf	Inglés	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado
Sorensen LS, et al.	Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery	Br J Surg 2014 Jan;101(2)	https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bjs.9361	Inglés	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado
Sorensen LS, et al.	Rapid incorporation of ω -3 fatty acids into colonic tissue after oral supplementation in	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 Jul;38(5)	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0148607113491782	Inglés	Ensayo clínico

	patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial				aleatorizado y doble ciego
--	--------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	----------------------------

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Con la ayuda de las listas de chequeo “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) se evaluaron los artículos seleccionados en la tabla 6.

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

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer	Ensayo clínico aleatorizado	CASPe	I	débil
A double-blind randomized controlled trial of the effects of eicosapentaenoic acid supplementation on muscle inflammation and physical function in patients undergoing colorectal cancer resection	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	CASPe	I	débil

Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	CASPe	I	débil
Effects of Perioperative Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Leukotriene B4 and Leukotriene B5 Production by Stimulated Neutrophils in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Intervention Trial	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	CASPe	I	débil
Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	CASPe	I	débil
Rapid incorporation of ω -3 fatty acids into colonic tissue after oral supplementation in patients with colorectal cancer: a	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	CASPe	I	débil

randomized, placebo-controlled intervention trial				
------------------------------------------------------	--	--	--	--

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

Sørensen LS, Ladefoged Rasmussen S, P C Calder PC, Nytoft Yilmaz M, E Berg Schmidt E, Thorlacius-Ussing O. Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. *BJS Open*. 2020 May 11;4(4):678-684.

2.2 Comentario Crítico

El artículo científico elegido se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que se realizó en el hospital universitario de Aalborg Dinamarca entre el 2007 y 2010. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 de origen marino sobre los resultados perioperatorios (menor número de complicaciones y menor riesgo de recurrencia) y la supervivencia en pacientes programados para resección electiva de cáncer colorrectal. Se incluyeron 148 pacientes en el estudio, pero se analizaron solo 125 ya que 23 pacientes fueron excluidos por rechazo del paciente a la participación, muerte postoperatoria, por inconvenientes logísticos o por no ser sometidos a una resección estándar de cáncer colorrectal. Al azar se asignaron 65 pacientes al grupo de intervención y 60 pacientes al grupo control. Ambos grupos recibieron un suplemento nutricional oral 2 veces al día (200 ml por la mañana y por la tarde) 7 días antes y 7 días después de la cirugía. Los suplementos nutricionales orales proporcionaban la misma cantidad de proteínas, carbohidratos, grasas totales, así como vitaminas y minerales y eran idénticos en apariencia y sabor, pero la composición de ácidos grasos era diferente ya que la bebida del grupo de intervención contenía aceite de pescado. Los participantes del grupo de intervención recibieron 2 g de EPA + 1 g de DHA al día, mientras que los del grupo control no se les proporcionó ácidos grasos omega-3 de cadena larga. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los resultados clínicos como complicaciones infecciosas ($P = 0.853$) o complicaciones no infecciosas ($P = 0.544$), necesidad de cuidados intensivos,

reingresos y estancia hospitalaria ($P = 0.807$)¹⁷. Sorensen et al., reportaron en un artículo previo que en el mismo ensayo clínico se tomaron muestras de sangre en ayunas el día de la cirugía y los primeros 4 días después de ésta. Se tomaron en cuenta principalmente los valores de PCR, albúmina y hemoglobina ya que el valor de PCR puede pronosticar el resultado clínico en pacientes sometidos a cirugía, un nivel bajo de albúmina se relaciona con tasas más altas de fuga anastomótica y un nivel de hemoglobina bajo se asocia con complicaciones posoperatorias. Los investigadores hallaron que los niveles de PCR, hemoglobina y albúmina fluctuaron significativamente con el tiempo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles de PCR ($P = 0.989$) y albúmina ($P = 0.415$). En cambio, hallaron un nivel de hemoglobina sérica más bajo ($P = 0.024$) después de la cirugía en los pacientes que recibieron 7 días de suplementación oral con 3 g de EPA + DHA al día. En estos pacientes no fue significativamente mayor la necesidad de una transfusión de sangre o re-operación debido a la pérdida de sangre. Además, identificaron que los granulocitos de los pacientes suplementados con los ácidos grasos omega-3 tenían un contenido más alto de EPA, DHA y ácido docosapentaenoico y menor contenido de ácido araquidónico en comparación con los pacientes del grupo control el día de la cirugía (todos $P < 0.001$)¹⁸.

En el artículo elegido de Sorensen et al., se analizó a un subgrupo de 22 pacientes que después de la cirugía de CCR recibió quimioterapia adyuvante, ya sea en monoterapia con 5-FU (5 pacientes) o como tratamiento combinado (17) con ácido folínico, 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX). No se encontró una interacción significativa entre la suplementación con ácidos grasos omega 3 y la quimioterapia adyuvante. El tiempo de suplementación de 7 días después de la cirugía podría explicar la ausencia de efecto durante la quimioterapia adyuvante debido a que por lo general ésta inicia mucho después de este tiempo¹⁷.

Por otro lado, el ensayo clínico aleatorizado prospectivo y controlado de Mocellin y col., llevado a cabo en el centro de investigaciones oncológicas de Florianópolis en Brasil evaluó la suplementación de aceite de pescado en 11

pacientes con CCR en quimioterapia. Los fármacos quimioterapéuticos utilizados solos o combinados fueron xeloda, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. El grupo suplementado (n = 6) recibió 2 g de aceite de pescado (360 mg de EPA y 240 mg de DHA) en forma de 4 cápsulas de 500 mg al día mientras que el grupo control (n = 5) recibió cápsulas con el placebo durante 9 semanas desde el primer día de quimioterapia con el objetivo de comprobar si se producía una alteración en la producción de marcadores inflamatorios, el perfil de ácidos grasos plasmáticos y el estado nutricional en pacientes con cáncer colorrectal. Los valores plasmáticos de citoquinas (TNF- α , IL-1b, IL-10 e IL-17A) y el balance pro/antiinflamatorio (relación IL-1b y TNF- α /IL-10) no mostraron cambios significativos entre el comienzo y el final del estudio y entre grupos. La albúmina sérica tampoco mostró diferencias a pesar de que sus valores disminuyeron en el grupo control al final del estudio (P = 0,051). En cambio, la proteína C-reactiva (PCR) y la relación PCR/albúmina sí evidenciaron cambios reduciendo significativamente sus valores en el grupo suplementado (P < 0.05). Paralelamente los niveles plasmáticos de EPA y DHA aumentaron 1.8 y 1.4 veces respectivamente entre el inicio y después de la semana 9 mostrando una diferencia significativa (P < 0.05). De modo similar el ácido araquidónico (ARA) redujo significativamente su concentración (de 29,4 a 17,41%) entre la medición antes de la suplementación y al final de las 9 semanas (P = 0.028). La suplementación con ácidos grasos de cadena larga omega-3 también mostraron un efecto positivo sobre el peso corporal de los pacientes suplementados quienes ganaron 1.2 kg (mediana) mientras que los pacientes del grupo que recibió el placebo perdieron 0.5 kg (mediana) durante las 9 semanas (P = 0.72)¹⁹.

Las diferencias en los resultados de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con cáncer colorrectal se puede deber a la diferencia en la dosis y el tiempo de suplementación. Si bien Sorensen y colegas utilizaron una dosis bastante alta de omega-3 (2 g de EPA y 1 g de DHA al día), el tiempo de suplementación de 7 días antes y 7 días después de la cirugía fue mucho más corto que el tiempo de suplementación que empleó el grupo de investigación liderado por Mocellin. Ellos suplementaron una dosis menor de

EPA (360 mg) y DHA (240 mg) al día, pero por 9 semanas alcanzando mejores beneficios descritos más arriba^{17,19}. Tal parece, se necesita alcanzar un mínimo de tiempo para que la suplementación tenga el efecto esperado. Posiblemente, otra variable que influya en los resultados sea la ingesta habitual y/o los niveles de los ácidos grasos omega-3 en el organismo de los pacientes.

Por otra parte, se están investigando otros nutrientes como la vitamina D o sus análogos como factores quimioterapéuticos adyuvantes también en combinación con ácidos grasos omega-3 de origen marino. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado llevado a cabo en Teherán, Iran, Haidari et al., evaluaron los efectos de la co-suplementación de vitamina D₃ y ácidos grasos de cadena larga omega-3 sobre biomarcadores inflamatorios y el estado nutricional de pacientes con cáncer colorrectal. Para ello 81 pacientes fueron asignados aleatoriamente en 4 grupos: el grupo control (n = 20) recibió un placebo de vitamina D semanalmente y 2 cápsulas de placebo de omega-3 al día, el grupo de intervención 1 (n = 20) recibió 2 cápsulas de omega-3 al día y un placebo de vitamina D semanalmente; al grupo de intervención 2 (n = 21) se le suplementó con vitamina D de 50.000 UI por semana y 2 cápsulas de placebo de ácidos grasos omega-3 al día y por último el tercer grupo de intervención (n = 20) se le indicó la co-suplementación de vitamina D de 50.000 UI por semana y 2 cápsulas de omega-3 por 8 semanas. Cada cápsula de ácidos grasos omega-3 contenía 54 mg de EPA y 250 mg de DHA. Una semana antes de iniciar la primera sesión de quimioterapia comenzó la suplementación. Después del periodo de 8 semanas de intervención, los pacientes que recibieron suplementos combinados de vitamina D₃ y ácidos grasos omega-3 en comparación con los grupos que recibieron el omega-3, la vitamina D₃ y el placebo presentaron una disminución significativa de la PCR y el TNF- α . Se encontró también que el nivel sérico de la IL-6 disminuyó significativamente en los grupos de omega-3, vitamina D₃ y co-suplementación en comparación al inicio. Asimismo, el cambio medio en peso (p <0.01), IMC (p <0.01) y el porcentaje de masa libre de grasa (p <0.01) mostró diferencias significativas entre los cuatro grupos después de la intervención. Haidari y colegas demostraron que la co-suplementación de DHA

y EPA con vitamina D₃ muestra beneficios sobre el estado nutricional y marcadores inflamatorios en pacientes con CCR²⁰.

En cuanto al riesgo de recurrencia de la enfermedad a los 3 años el estudio de Sorensen et al., encontró que fue similar entre el grupo que recibió la suplementación y el grupo control; mientras que la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes tratados con omega-3 fue 69.2 %, en comparación con 81.7 % en el grupo que no recibió la suplementación, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa ($P = 0.193$)¹⁷. Es importante señalar que, es poco probable que la suplementación de tan solo 14 días (7 pre y 7 postoperatorio) ejerza una protección frente al cáncer que dure años.

Conviene distinguir la forma de administración de los ácidos grasos de cadena larga omega-3, especialmente el EPA y DHA. Éstos son obtenidos de pescados de carne oscura o “azules” y su aceite representa la principal fuente. Sin embargo, el aceite de pescado es altamente inestable y se oxida por efecto de la luz, temperatura y presencia de metales entre otros factores, así como su sabor y olor característico hacen que sus características organolépticas no sean bien aceptadas. Se han desarrollado procedimientos tecnológicos como la refinación y desodorización, encapsulación, microencapsulación y la obtención de nanopartículas para brindar alternativas de consumo más atractivas. La microencapsulación permite a través de la microdispersión del aceite de pescado y su retención en polímeros de maltodextrina u otros derivados del almidón crear micropartículas que contienen hasta un 20% de aceite y de esa manera generar un polvo que puede ser agregado a productos secos como leche en polvo, sucedáneos de la leche, suplementos nutricionales y fórmulas enterales y el aceite tiene buena estabilidad cuando es reconstituido a forma líquida. Las nanopartículas con contenido de aceite de pescado que se logran utilizando la tecnología de micro coacervación permite su adición a líquidos como agua mineral o jugos claros. La microencapsulación y la nanoencapsulación presentan la desventaja que el aporte de ácidos grasos de estas tecnologías es menor ^{21,22}.

No solo la forma de administración se debe tomar en cuenta sino también la biodisponibilidad de éstas. Si bien el aceite de pescado microencapsulado puede mejorar la aceptación de los omega-3 es importante conocer la biodisponibilidad para lograr los beneficios esperados. El estudio doble ciego controlado con placebo y aleatorizado de Hinriksdottir et al., investigó la biodisponibilidad de los ácidos grasos de cadena larga omega-3 a partir de polvo microencapsulado en comparación con las comidas enriquecidas con aceite de pescado líquido. Los participantes fueron asignados al azar en 3 grupos. El grupo 1 (n = 38) recibió 1.5 g al día de EPA y DHA como comidas listas para ser consumidas enriquecidas con aceite de pescado líquido. El segundo grupo (n = 30) recibió también 1.5 g de EPA y DHA pero como polvo de aceite de pescado microencapsulado y comidas listas mientras que el tercer grupo, el grupo control, recibió placebo en polvo y las comidas listas durante 4 semanas. Los investigadores encontraron que los valores de EPA en sangre se duplicaron en ambos grupos que recibieron la suplementación de omega-3 ($P < 0.05$). Los cambios en los niveles de DHA fueron menores pero significativos en los dos grupos de intervención. Además, los dos grupos de participantes tuvieron concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 más altas al final de las 4 semanas en comparación con el placebo, pero las diferencias entre los grupos de intervención no fueron significativas. Este estudio demuestra que la biodisponibilidad del EPA y DHA del polvo encapsulado es muy similar a la biodisponibilidad de éstos en las comidas listas enriquecidas con aceite de pescado líquido y por consiguiente el polvo puede utilizarse para mejorar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 en sangre. Cabe señalar que este estudio se realizó en personas sanas que no tenían problemas digestivos o de absorción²³.

Los ácidos grasos EPA y DHA fueron bien tolerados y no mostraron efectos adversos en el grupo de intervención en el estudio de Sorensen y col., no obstante, no lograron mejorar los resultados clínicos posoperatorios ni modular los indicadores nutricionales. Estudios previos que encontraron un beneficio perioperatorio de la inmunonutrición habían incluido un número alto de pacientes

malnutridos. En el presente artículo elegido menos del 20% de la población del estudio había perdido más del 5% del peso corporal cuando fueron incluidos en el ensayo, lo que podría explicar la falta de efecto en la suplementación y quizás se hubieran observado mejores resultados clínicos si se incluían pacientes con un estado nutricional deficiente.

Finalmente, los suplementos de ácidos grasos omega-3 de origen marino en nuestro país tienen un costo accesible, por lo que podrían incorporarse al tratamiento oncológico estándar si es que demostraran su eficacia. Para ello, se espera que se publiquen ensayos clínicos con diseños apropiados que permitan corroborar su utilidad o desestimar su uso en este grupo de pacientes.

2.3 Importancia de los resultados

Los resultados hallados en el presente trabajo son un punto de partida para comprender mejor la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con cáncer colorrectal como terapia adyuvante a la cirugía y quimioterapia.

Asimismo, falta aún por investigar el uso racional de los ácidos grasos de origen marino, como es la dosis, el tiempo de suplementación, la forma de administración, y posiblemente las patologías.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

El nivel de evidencia del artículo elegido es I y su grado de recomendación es débil.

2.5 Respuesta a la pregunta

La suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino no mejoró los indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en este grupo de pacientes adultos con cáncer colorrectal.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de estos resultados en los profesionales de la salud que tratan pacientes con cáncer colorrectal, así como en toda la comunidad científica.
2. Desarrollar ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con una muestra de mayor tamaño, y con un tiempo de intervención mayor a 2 semanas, para que se puedan observar mejor los desenlaces de la intervención.
3. Si estos datos se confirman se debería desestimar el uso de suplementos de ácidos grasos omega-3 de origen marino como adyuvantes a la terapia médica en el cáncer colorrectal.
4. Informar a la población sobre las expectativas reales que deben tener respecto al uso de estos suplementos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clinical Colorectal Cancer* 2016, 15 (3):195-203.
2. Janakiram NB, Rao CV. The role of inflammation in colon cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;816:25-52.
3. Observatorio Global del Cáncer: Cancer Today. Lyon, Francia: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, consultado [05 de febrero de 2021].
4. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN, McMillan DC, Muscaritoli M, Ockenga J, Pirlich M, Strasser F, de van der Schueren M, Van Gossum A, Vaupel P, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017 Oct;36(5):1187-1196.
5. De Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, Donnay O, Hurtado A, Jimenez-Fonseca P, Ocon MJ. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):87-93.
6. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, Birdsell L, Falkmerg U. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr.* 2013; 32 (1): 65-72.
7. Margadant CC, Bruns ERJ, Sloothaak DAM, van Duijvendijk P, van Raamt AF, van der Zaag HJ, Buskens CJ, van Munster BC, van der Zaag ES. Lower muscle density is associated with major postoperative complications in older patients after surgery for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Nov;42(11):1654-1659.
8. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Snijders C, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH, Von Meyenfeldt MF, Beets GL, Derikx JP, Poeze M. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2015; 261(2):345-52.

9. Jung KW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, Lee KW, Duck-Woo Kim, Kang SB, Kim K, Kim CH, Kim JH. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2015 (23): 687–694.
10. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2020 Apr 6; 8(7): 1188–1202.
11. Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, Zhang Q, Zhuang Z. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018 Oct;33(10):1419-1427.
12. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, Weltzien EK, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer* 2018 Jul 15;124(14):3008-3015.
13. Raquel D. S. Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients*. 2019 May; 11(5): 945.
14. Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37(2): 545–555.
15. Silva Jde A, Trindade EB, Fabre ME, Menegotto VM, Gevaerd S, Buss Zda S, Frode TS. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):267-73.
16. De Quadros Camargo C, Mocellin MC, Pastore Silva JdA, De Souza Fabre ME, Araújo Nunes E, Santos de Moraes Trindade EB. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(1):70-6.
17. Sørensen LS, Ladefoged Rasmussen S, P C Calder PC, Nytoft Yilmaz M, E Berg Schmidt E, Thorlacius-Ussing O. Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. *BJS Open*. 2020 May 11;4(4):678-684.
18. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K. Randomized clinical trial of

- perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2014 Jan;101(2):33-42.
19. Mocellin MC, Pastore Silva JdA, De Quadros Camargo C, De Souza Fabre ME, Gevaerd S, Naliwaiko K, Franco Moreno YM, Everson Araújo Nunes, Santos de Moraes Trindade EB. Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids.* 2013 Sep;48(9):879-88.
 20. Haidari F, Abiri B, Irvani M, Ahmadi-Angali K, Vafa M. Randomized study of the effect of vitamin D and omega-3 fatty acids cosupplementation as adjuvant chemotherapy on inflammation and nutritional status in colorectal cancer patients. *J Diet Suppl.* 2020;17(4):384-400.
 21. Valenzuela A, Sanhueza J. Aceites de origen marino; su importancia en la nutrición y en la ciencia de alimentos. *Rev Chil Nutr* 2009; 36 (3):246-257.
 22. Valenzuela A, Valenzuela R. Ácidos grasos omega-3 en la nutrición ¿cómo aportarlos? *Rev Chil Nutr.* 2014; 41(2): 205-211.
 23. Hinriksdottir HH, Jonsdottir VL, Sveinsdottir K, Martinsdottir E, Ramel A. Bioavailability of long-chain n-3 fatty acids from enriched meals and from microencapsulated powder. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Mar;69(3):344-8.

ANEXOS

Artículo	Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer			
Método	Ensayo clínico aleatorizado			
Autores	De Quadros Camargo C, et al.			
Año	2016			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico		Puntaje	
	<i>Preguntas de eliminación</i>		Sí	No sé
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.			0
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?			0
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>			0
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	2		
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total		16	

Artículo	A double-blind randomized controlled trial of the effects of eicosapentaenoic acid supplementation on muscle inflammation and physical function in patients undergoing colorectal cancer resection			
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado			
Autores	Hossain T, et al.			
Año	2020			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico	Puntaje		
	<i>Preguntas de eliminación</i>	Sí	No sé	No
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	2		
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	2		
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>			0
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	2		
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total			20

Artículo	Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer			
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado			
Autores	Sorensen LS, et al.			
Año	2020			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico	Puntaje		
	<i>Preguntas de eliminación</i>	Sí	No sé	No
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	2		
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	2		
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>			0
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	2		
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total	20		

Artículo	Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5 production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial			
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado			
Autores	Sorensen LS, et al.			
Año	2014			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico	Puntaje		
	<i>Preguntas de eliminación</i>	Sí	No sé	No
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>- La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.</i>	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: <i>- Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.</i>	2		
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	2		
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>			0
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	2		
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total	20		

Artículo	Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery			
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado			
Autores	Sorensen LS, et al.			
Año	2014			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico	Puntaje		
	<i>Preguntas de eliminación</i>	Sí	No sé	No
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>- La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.</i>	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: <i>- Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.</i>	2		
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	2		
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>			0
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	2		
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total	20		

Artículo	Rapid incorporation of ω -3 fatty acids into colonic tissue after oral supplementation in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial			
Método	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego			
Autores	Sorensen LS, et al.			
Año	2014			
	Plantilla CASPe Ensayo Clínico	Puntaje		
	<i>Preguntas de eliminación</i>	Sí	No sé	No
	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>- La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.</i>	2		
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	2		
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	2		
	<i>Preguntas de detalle</i>			
	4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: <i>- Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.</i>	2		
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	2		
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	2		
	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>		1	
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	2		
	9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>		1	
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	2		
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	2		
	Puntaje total	20		