



Universidad  
Norbert Wiener

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana**

Revisión crítica: efectos de la suplementación de  
ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en  
pacientes con cáncer hematológicos

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

**Presentado por:**

Lic. Pascual Dextre, Hugo Gerardo

**Asesor:** Dra. Bohórquez Medina, Andrea Lisbet

**Código ORCID:** 0000-0001-8764-8587

**Lima, 2022**

## **DEDICATORIA**

A Hugo y Marialinda, mis padres, que con su amor, tolerancia y sacrificio han permitido que cumpla un objetivo más dentro de mi vida profesional, y agradecido por inculcar en mí el ejemplo de empeño, valor y de no atemorizarte a las dificultades porque Dios siempre está conmigo.

A Rocío, mi esposa, que con su soporte incondicional, amor y confianza permitieron que logre culminar esta meta de mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por su amor, por bendecir la vida, por guiarme a lo largo de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

A la docente y asesora Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina quien ha guiado con paciencia, durante todo este proceso, y con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación y desarrollo en esta especialidad.

## RESUMEN

Los estudios sugieren que la suplementar con ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 en pacientes con Neoplasias Hematológicas pueden reducir los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico. La siguiente investigación secundaria que es una revisión crítica

tuvo como finalidad investigar el papel de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en los pacientes con neoplasias hematológicas. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 presentara efectos en pacientes con cáncer hematológico que se encuentren en tratamiento antineoplásico?

El modelo empleado (NuBE) Nutrición Basada en Evidencia. Se realizó la estrategia de búsqueda y se aplicó en las bases Scopus, Embase, Pubmed, Science direct, y Scielo, encontrando 33 artículos, siendo seleccionados 11 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose el Ensayo Clínico Aleatorizado que se titula **"Los ácidos grasos  $\omega$ -3 como terapia adyuvante mejoran la hepatotoxicidad inducida por el metotrexato en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda: Un estudio aleatorio controlado con placebo"**, que tiene un nivel de evidencia All y Grado de Recomendación Fuerte, en relación a la experticia del investigador. El comentario crítico admitió que se presenta un efecto beneficioso al suplementar con Omega 3 a los pacientes con cáncer hematológico que se encuentran en tratamiento antineoplásico.

**Palabras clave:** Cáncer hematológico, Linfoma, Leucemia, mieloma, acido grasos poliinsaturados, Omega 3.

## **ABSTRACT**

### **ABSTRACT**

Studies suggest that supplementation with Omega 3 polyunsaturated fatty acids in patients with hematological malignancies may reduce the side effects of antineoplastic treatment. The following secondary research is presented as a critical review entitled: Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Patients with Hematologic Cancer, aimed to investigate the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with hematologic malignancies. The clinical question was: Will omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation have an effect on hematologic cancer patients undergoing antineoplastic treatment?

The model used (NuBE) Evidence-Based Nutrition. The information was investigated in the search engines SCIELO, SCOPUS, , SCIENCE DIRECT, PUBMED, MEDLINE finding 33 articles, being selected 11 that have been evaluated by the tool for critical reading CASPE, selecting the Randomized Clinical Trial entitled "The  $\omega$ -3 fatty acids as adjuvant therapy improve methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study," which has a level of evidence All and Grade of Recommendation Strong, relative to the investigator's expertise. The critical commentary admitted that there is a beneficial effect of Omega 3 supplementation in hematologic cancer patients undergoing antineoplastic treatment.

Key words: Hematological cancer, Lymphoma, Leukemia, myeloma, polyunsaturated fatty acids, Omega 3.

## **INTRODUCCIÓN**

Las neoplasias son el segundo motivo de fallecimiento en el mundo. En el año 2020 produjo alrededor de 10 millones de muertes. Además, una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad <sup>1</sup>.

En el Perú el 2018, se presentaron 66 627 casos de cáncer y fallecieron 33 098 personas <sup>2</sup>. Dentro de los cánceres más comunes de la población peruana, las neoplasias hematológicas como el Linfoma No Hodking y la Leucemia se encuentran entre los 10 tipos de cáncer más frecuentes, en un 6to y 10mo lugar respectivamente. Y el Mieloma se ubica en el lugar 19 <sup>3</sup>.

Según GLOBOCAN, de acuerdo a las estimaciones para el 2020 en el Perú, El Linfoma No Hodking presenta una incidencia de 9.8% (3216 casos) y 4.4% (1465) de fallecidos, y las Leucemia presentan una incidencia 7.6% (2522 casos) y 5.4% (1776) de fallecidos; además, en el Mieloma la incidencia es 2.6%(850 casos) y 1.9% (640) de fallecidos de los casos totales de cáncer <sup>3</sup>.

El cáncer hematológico comprende varias alteraciones epigenéticas que afectan las células de la médula ósea y sangre, como los mielomas y las leucemias, y el sistema linfático o inmunológico, como los linfomas, así como otras mielodisplasias <sup>4,5</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega 3 (n-3 o  $\omega$ 3) pertenecen a un gran grupo de ácidos grasos (FA) que poseen múltiples dobles enlaces en sus estructuras. Es sabido que estas macromoléculas biológicamente activas tienen varias funciones fisiológicas vitales necesarias para el correcto funcionamiento de las células <sup>6</sup>.

Los ácidos grasos omega 3 más comunes son: ácido eicosapentanoico (EPA;22:5n-3), ácido docosahexaenoico (DHA;22:6n-3) y ácido docosapentaenoico (DPA;22:5n-3). EPA, DPA y DHA están presentes en cuantías importantes en la carne de pescado y en el hígado, principalmente en pescados azules <sup>7</sup>.

Se conoce que en el paciente con cáncer los niveles de EPA y DHA disminuyen <sup>8</sup>, además, hay investigaciones que manifiestan que las células leucémica (Leucemia mieloide Aguda) incrementan la utilización de ácidos grasos para energía, al sobreexpresar el transportador lipídico CD36 e impulsa la lipólisis en los adipositos <sup>9</sup>.

Hay mucho interés en los EPA y DHA, relacionados a su utilización en el cáncer, porque las pruebas sugieren que la suplementación tiene efectos anticancerígenos:  
-Puede mejorar la eficiencia de los medicamentos citotóxicos sin causar toxicidad en el paciente.

-Se incorpora a la membrana celular, generando segundos mensajeros, sustratos de señalización expresión génica y transcripción <sup>10</sup>.

-En el tumor, provoca el aumento de la apoptosis, disminución del crecimiento celular y la detención de la proliferación <sup>11</sup>.

Se ha observado (in vitro) en células de Leucemia Linfoblástica Aguda que después de adicionar DHA hubo una activación de la expresión de la caspasa-3, disminución de la survivina y aumento de la expresión de la p53, además, de aumento de residuos de apoptosis celular (ARNm) y disminución de la proliferación celular <sup>12</sup>.

Los omega 6, como el Ácido Araquidónico (AA), originan a nivel celular los eicosanoides (prostaglandina, tromboxanos y leucotrienos) de la serie 2 y 4, que en mayor proporción son proinflamatorios. El consumo de omega 3 (EPA, DHA) incrementa la adición de omega 3 en la membrana celular, por lo tanto, se produce eicosanoides (prostaglandina, tromboxanos y leucotrienos) de la serie 3 y 5, que son menos inflamatorios <sup>13</sup>.

Los EPA y DHA están relacionados con la inflamación y la hematopoyesis maligna, a través de algunos mediadores lipídicos. Uno de estos mediadores, la prostaglandina E2 (PGE2) actúa como un regulador en la hematopoyesis. Se demostró que las células leucémicas son resistentes a este mecanismo de

retroalimentación. Bloquear o reducir la actividad de PGE2 podría ser útil para mejorar la inmunoterapia <sup>14</sup>.

Se ha indicado que la suplementación de EPA reduce las pérdidas de proteínas del músculo esquelético en la caquexia por cáncer a través de la intervención a la baja de la expresión del proteasoma, y también podría explicar la inhibición del crecimiento tumoral <sup>15</sup>.

En relación al tratamiento, se demostró que la suplementación de Omega 3 pudo disminuir la hipertrigliceridemia asociado al tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda <sup>16</sup>.

También, es conocido que algunos fármacos quimioterapéuticos tienen efectos adversos sobre el hepatocito, y la suplementación de Omega 3 evidencio una función hepatoprotectora regularizando la inestabilidad de la homeostasis redox, al elevar Nrf2 (factor nuclear-2 eritroide) que activa la HO-1 (hemooxigenasa-1), suprimiendo GSK-3b(glucógeno sintasa cinasa) en el hepatocito <sup>17</sup>.

En cultivo de células leucémicas suplementadas con DHA, hubo un aumento de la sensibilidad a fármacos antineoplásicos (doxorrubicina), esto es posiblemente por el cambio en las propiedades físicas de las membranas celular al enriquecer con ácidos grasos poliinsaturados <sup>18</sup>. Además, el enriquecimiento con DHA incremento la formación de radicales lipídicos, por la peroxidación lipídica como respuesta al estrés oxidativo <sup>18</sup>, lo que se puede asociar con el aumento de la citotoxicidad de algunos fármacos.

La suplementación con aceite de pescado (2gr/d) en pacientes con leucemia o linfoma aumento el tiempo de supervivencia <sup>19</sup>.

Por lo tanto, el metabolismo de los lípidos es crucial para el desarrollo y la progresión del cáncer, pero en algunos casos también podría ser útil e importante para el tratamiento y la terapia del cáncer.

Además, estos ácidos grasos tienen muchos otros beneficios para la salud, como disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, al intervenir regulando la presión arterial y coagulación sanguínea, ritmo cardíaco, etc.<sup>20</sup>, efectos antiinflamatorios y regulación de rutas metabólicas <sup>21</sup> que podrían usarse para el tratamiento de algunas enfermedades como diabetes o artritis reumatoidea.

Este trabajo de investigación se argumenta en información científica actual sobre la biodisponibilidad y aplicabilidad de EPA y DHA para su uso clínico en el contexto de cánceres hematológicos.

Esta investigación se sustenta porque posibilita la motivación de los profesionales de nutrición sobre las distintas formas de uso de los ácidos grasos poliinsaturados en la dietoterapia de los pacientes oncohematológicos y como podrá ayudar a las terapias clásicas de tratamiento (quimioterapias y radioterapias).

Asimismo, la presente revisión crítica, permitirá incluir un criterio de elección del mejor artículo que permita dar respuesta a la pregunta clínica.

La finalidad fue desarrollar el comentario crítico y técnico en relación a la investigación científica basada en estudios clínicos vinculados a la Suplementación de Ácidos Grasos Poliinsaturados (Omega 3) en Cáncer Hematológico.

Este trabajo de investigación orientara a los nutricionistas a conocer las diferentes acciones nutricionales (suplementación) con ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) y los beneficios en pacientes con neoplasias hematológicas.

Finalmente, este estudio servirá de aporte para nuevas investigaciones científicas con la finalidad de un mejor tratamiento nutricional a los pacientes con neoplasias hematológicas.

## **CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO**

### **1.1 Tipo de investigación**

La presente revisión crítica es una investigación secundaria, ya que se trata del desarrollo de una revisión de publicaciones científicas a través de la aplicación de los principios experimentales y metodológicos para la selección de estudios clínicos, ya sean de tipo cualitativo o cuantitativo, con el objetivo de responder

a la pregunta de investigación planteada, en la que haya publicaciones primarias previas.

## 1.2 Metodología

De acuerdo con los aspectos metodológicos de la Nutrición basada en la evidencia (NuBE) se aplicaron las cinco fases en la construcción para el desarrollo de la presente revisión:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se elaboró la pregunta de investigación que guarda relación con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados a un tipo de paciente (P) con una enfermedad instalada. También, se desarrolló una investigación sistemática de la literatura científica vinculada con las palabras clave que provienen de la pregunta clínica.

Se realizó la investigación sistemática utilizando como bases de datos a SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, PUBMED y MEDLINE

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se determinaron los criterios para la selección preliminar de los artículos que guardan relación con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoraron los artículos científicos elegidos anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** cada artículo científico evaluado por CASPe es clasificado según nivel de evidencia (tabla 1) y grado de recomendación (tabla 2).

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

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Tipo de Estudio Clínico</b>	<b>Preguntas del CASPe que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preg. 1-7”
<b>A II</b>	“Ensayo clínico aleatorizado”	“Preg. 1- 8”
<b>B I</b>	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preg. 1- 3 y 6-7”
<b>B II</b>	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preg. del 1-5”
<b>B III</b>	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preg. del 1 al 8”
<b>C I</b>	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preg. del 1 al 3 y 7”
<b>C II</b>	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preg. del 1 al 4”
<b>C III</b>	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preg. del 1 al 6”

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

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Tipo de estudio clínico y preguntas CASPe relacionadas con recomendación nutricional</b>
-------------------------------	---

<b>FUERTE</b>	“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”
<b>DEBIL</b>	“Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, O Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, O Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”

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

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

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

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>PACIENTE</b>	Pacientes (niños o adultos, ambos sexos) con cáncer hematológico (leucemia, linfoma o mieloma).
-----------------	---

<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Suplementación con ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 (EPA/HDA) presenta efectos (riesgo nutricional inflamatorio, tiempo de sobrevida, prevención de trigliceridemia, disminución de la hepatotoxicidad, neuropatía, etc.) en el paciente oncológico durante su tratamiento antineoplásico (quimioterapia).
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Suplementación con ácidos grasos Omega 3 (“EPA/HDA”) presentaran efectos (riesgo nutricional inflamatorio, tiempo de sobrevida, prevención de trigliceridemia, disminución de la hepatotoxicidad, neuropatía, etc) en pacientes con cáncer hematológico que se encuentren en tratamiento antineoplásico (quimioterapia).?</li> </ul>	

#### 1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de los efectos de la suplementación de Omega 3 en pacientes con cáncer hematológico que se encuentran en tratamiento antineoplásico, y es de interés nacional debido a que los casos se incrementaron en los últimos años.

La pregunta es pertinente porque se dispone de numerosos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual gesta un apoyo bibliográfico sobre el tema.

#### 1.5 Metodología para la búsqueda de información

Para realizar la búsqueda bibliográfica se detalla las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC, JURN, iSEEK

Luego, al encontrar los artículos científicos, se continuo la búsqueda de manera precisa de artículos a manera específica y sin repetición utilizando como bases de datos a Scopus, Embase, Science Direct, Pubmed, y Scielo.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>MESH</b>	<b>FRANCÉS</b>	<b>ENTRY TERMS</b>
<b>Cáncer hematológico</b> <b>Linfoma</b> <b>Leucemia</b>	"Hematologic Neoplasms"[Mesh] "Lymphoma"[Mesh] "Leukemia"[Mesh]	Cancer hématologique Lymphome Leucémie	Neoplasia hematológica "Hematological Neoplasm*" "Hematologic Neoplasm" "Hematologic Malignancy*" "Hematological Malignancy*" "Hematopoietic Neoplasm*" "Hematopoietic Malignancy*" "Leukemias" "Leucocythaemia*" "Leucocythemia*" "Lymphomas" "Germinoblastic Sarcoma*" "Reticulolymphosarcoma*" "Germinoblastoma*" "Malignant Lymphoma*"
<b>Omega 3</b>	"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]	Acides gras	"Omega3 Fatty Acids" "Omega 3 Fatty Acid" "n-3 Fatty Acids" "n 3 Fatty Acids" "Omega 3 Fatty Acids" "n-3 Fatty Acid" "n-3 PUFA" "N 3 Fatty Acid"

			"n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" "n 3 PUFA" "n3 Fatty Acids" "n-3 Oils" "n3 Polyunsaturated Fatty Acid"
--	--	--	---

**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
Scopus	25/09/22	('omega 3 fatty acid'/exp OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3'/exp OR 'omega 3' OR (('omega'/exp OR omega) AND 3) OR 'icosapentaenoic acid'/exp OR 'icosapentaenoic acid') AND ('hematologic disease':ti OR leukemia:ti OR 'nonhodgkin lymphoma':ti OR leucemia:ti) AND [2017-2022]/py	20	2
Embase	25/09/22		25	2
Pubmed	19/05/2022		10	3
Science direct	19/05/2022		8	2
Scielo	19/05/2022		15	2
<b>TOTAL</b>			<b>78</b>	<b>11</b>

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

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista, año; volumen (número)	Link del artículo
Silvia Giannattasio, et al <sup>22</sup> .	“Effects of Fatty Acids on Hematological Neoplasms: A Mini Review”	Nutrition and Cancer. 2022; 74(5),1538-48.	DOI: <a href="https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1960389">10.1080/01635581.2021.1960389</a>
Laumann, R, et al <sup>23</sup> .	“Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—A Pilot Study”	Nutrition and Cancer. 2021;73(9),1816-20.	<a href="https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1803934">https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1803934</a>
Moloudizargari M, et al <sup>24</sup> .	“Effects of the polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, on hematological malignancies: a systematic review”	Oncotarget, 2018;9(14),11858.	doi: <a href="https://doi.org/10.18632/oncotarget.24405">10.18632/oncotarget.24405</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837752/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837752/</a>
Maschio M, et al <sup>25</sup> .	“Prevention of Bortezomib Related Peripheral Neuropathy With Docosahexaenoic Acid and $\alpha$ -Lipoic Acid in Patients With Multiple Myeloma: Preliminary Data”	1. Integrative Cancer Therapies 2018;17(4),1115-24.	<a href="https://doi.org/10.1177/1534735418803758">https://doi.org/10.1177/1534735418803758</a>
Salvador, C., et al <sup>16</sup> .	“Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and	Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(5),1260-66.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.021">https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.021</a>

	acute lymphoblastic leukemia”		
Chagas T, et al <sup>19</sup> .	“Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial”	Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2017;30(6), 681-92.	<a href="https://doi.org/10.1111/jhn.12471">https://doi.org/10.1111/jhn.12471</a>
Elbarbary, N, et al <sup>26</sup> .	“ω-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study”	Nutrition. 2016;32(1),41-47.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.010">https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.010</a>
Cabello I, et al <sup>27</sup> .	“Omega-3 fatty acids as adjunctive treatment for bexarotene-induced hypertriglyceridaemia in patients with cutaneous T-cell lymphoma”	Clinical and Experimental Dermatology.2017; 42(3),276-81.	<a href="https://doi.org/10.1111/ced.13044">https://doi.org/10.1111/ced.13044</a>
Newell M, et al <sup>28</sup> .	“N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence”	Cancers. 2021;13(6),1206.	<a href="https://doi.org/10.3390/cancers13061206">https://doi.org/10.3390/cancers13061206</a>

Gian E, et al 29	“Adjunction of a fish oil emulsion to cytarabine and daunorubicin induction chemotherapy in high-risk AML”.	Scientific reports. 2022;12(1) 1-9	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-022-13626-y">https://doi.org/10.1038/s41598-022-13626-y</a>
Laumann R, et al 30	“Whole blood long-chain n-3 fatty acids as a measure of fish oil compliance in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study”	Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2022;177,102401.	<a href="https://doi:10.1016/j.plefa.2022.102401">https://doi:10.1016/j.plefa.2022.102401</a>

## 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

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

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

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Effects of Fatty Acids on Hematological Neoplasms: A Mini Review” <sup>10</sup>	Revisión Sistemática	AI	FUERTE

<p>“Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment–A Pilot Study”<sup>11</sup></p>	<p>Estudio Clínico no aleatorizado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“Effects of the polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, on hematological malignancies: a systematic review”<sup>12</sup></p>	<p>Revisión sistémica</p>	<p>A1</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Prevention of Bortezomib-Related Peripheral Neuropathy With Docosahexaenoic Acid and <math>\alpha</math>-Lipoic Acid in Patients With Multiple Myeloma: Preliminary Data”<sup>13</sup></p>	<p>Estudio clínico no aleatorizado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and acute lymphoblastic leukemia”<sup>14</sup></p>	<p>Estudio clínico no aleatorizado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomized clinical trial”<sup>15</sup></p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>AII</p>	<p>FUERTE</p>

<p>“<math>\omega</math>-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study”<sup>16</sup></p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>AII</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Omega-3 fatty acids as adjunctive treatment for bexarotene-induced hypertriglyceridaemia in patients with cutaneous T-cell lymphoma”<sup>17</sup></p>	<p>Estudio clínico no aleatorizado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence”<sup>18</sup></p>	<p>Revisión sistémica</p>	<p>AI</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Adjunction of a fish oil emulsion to cytarabine and daunorubicin induction chemotherapy in high-risk AML”<sup>19</sup>.</p>	<p>Estudio clínico no aleatorizado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“Whole blood long-chain n-3 fatty acids as a measure of fish oil compliance in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study”<sup>20</sup></p>	<p>Estudio clínico no controlado</p>	<p>BII</p>	<p>DEBIL</p>

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

**Título: REVISIÓN CRÍTICA: "Los ácidos grasos  $\omega$ -3 como terapia adyuvante mejoran la hepatotoxicidad inducida por el metotrexato en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda: Un estudio aleatorio controlado con placebo".**

- a) **Revisor:** Licenciado HUGO GERARDO PASCUAL DEXTRE
- b) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- c) **Dirección para correspondencia:** [hpascuald@hotmail.com](mailto:hpascuald@hotmail.com)
- d) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Elbarbary, Nancy Samir, et al.  $\omega$ -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. Nutrition. 2016; 32(1): 41-47”.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.010>

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

#### Objetivos

La hepatotoxicidad inducida por metotrexato (MTX) es un problema clínico significativo que puede afectar el pronóstico general y el resultado de la enfermedad. El estrés oxidativo es un actor clave en su patogenia. El objetivo de este estudio fue investigar el papel de los ácidos grasos  $\omega$ -3 como terapia adyuvante en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)

durante la fase de mantenimiento de la quimioterapia y el efecto de  $\omega$ -3 en la hepatotoxicidad inducida por MTX.

#### Métodos

Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a 70 pacientes con LLA que se encontraban en la fase de mantenimiento. Los participantes se dividieron en dos grupos: el grupo A recibió MTX oral y ácidos grasos  $\omega$ -3 (1000 mg/d) y el grupo B (recibió MTX y placebo). Ambos grupos fueron seguidos durante 6 meses con evaluación de enzimas hepáticas, capacidad antioxidante total (TAC), ácido úrico, malondialdehído, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa. El juicio fue registrado en ClinicalTrials.gov ( NCT02373579 ).

#### Resultados

Los parámetros clínicos y de laboratorio basales fueron consistentes entre los dos grupos ( $p > 0,05$ ). Después de 6 meses, las enzimas hepáticas y el malondialdehído aumentaron, mientras que el TAC, el ácido úrico, la SOD y la glutatión peroxidasa disminuyeron en el grupo B (MTX y placebo) en comparación con los niveles basales o con los pacientes del grupo A con LLA que recibieron ácidos grasos  $\omega$ -3 ( $p < 0,001$ ). La adición de  $\omega$ -3 a MTX mantuvo la función hepática y los niveles de oxidante-antioxidante normales entre los pacientes del grupo A al final del tratamiento en comparación con los niveles previos a la terapia ( $p > 0,05$ ). No se informaron reacciones adversas debido a la suplementación con  $\omega$ -3. ALT se correlacionó inversamente con TAC y SOD en el grupo de MTX.

#### Conclusiones

El estudio determinó que los ácidos grasos  $\omega$ -3 mejoraron la hepatotoxicidad inducida por MTX y podrían usarse de manera segura durante la fase de mantenimiento de la LLA.

## 2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título “Omega 3 como terapia adyuvante mejora la hepatotoxicidad inducida por metotrexato en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (ALL): un estudio aleatorizado controlado con placebo”, sin embargo, el título no indica la situación actual de los pacientes en relación al tratamiento principal que es quimioterapia en fase de mantenimiento.

El título se relaciona con el objetivo porque cumple con vincular la hepatotoxicidad inducida por el metotrexano y los omega 3.

El investigador menciona el tema de suplementación con omega 3 (EPA y DHA) como hepatoprotector ante el metotrexano es una alternativa importante, pero también menciona que también se ha llegado a resultados parecidos con otras sustancias, que no son de fácil disponibilidad para nuestro medio.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, no define la “fase de quimioterapia en mantenimiento” la cual tiene características propias como duración, medicación para tratamiento, efectos secundarios, etc. Además, como antecedente cita un ensayo que no tiene los objetivos de la presente investigación (omega 3 efecto hepatoprotector), más bien se investiga nivel de apetito, ingesta calórica y la circunferencia del musculo del brazo medio.

En relación a la metodología usada por el autor, esta detalla los procedimientos.

En el caso de evaluación de la ingesta, los datos fueron recolectados con recordatorio de 24 horas en entrevista a la madre o niño mayor, y en este último caso hay un riesgo de ocultar o no brindar información verdadera, además, la investigación no indica cuantas veces la realizo en el tiempo de estudio, debido a que es conocido que la quimioterapia tiene efectos secundarios en relación al apetito o malestar gastrointestinales; la información sobre Kcal y proteínas

recomendadas a los pacientes se desconoce si fue estándar, adaptada a cada paciente, y que material informativo se usó.

En el aspecto a las capsulas de Omega 3, que contienen 1000 mg de aceite de pescado, solo presenta que contiene 180 mg EPA y 120 mg DHA, y no menciona los otros tipos de ácidos grasos que contiene la capsula: como lo realizo T. R. Chagas<sup>15</sup>, que realizo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y este presentaba además ácidos palmítico, araquidónico, palmitoleico, etc.

Sobre las capsula de placebo, tenían aceite de girasol, el cual es rico en omega 6, y estos son pro inflamatorios, el investigador sustenta su uso en base a que otros estudios no reportaron problemas.

Las tomas de muestras de sangre se realizaron al inicio y a los 6 meses, tal vez se hubiera encontrados otros resultados más finos si se tomaban las muestras de sangre cada 2 o 3 meses.

Según los resultados obtenidos, se sugiere que hay un efecto hepatoprotector de la omega 3 ante el uso metotrexato, y no sugiere o menciona el posible mecanismo de acción.

No presenta los datos ni el análisis de los recordatorios de 24 horas, y como este influencio o no dentro del estudio.

En la discusión de resultados, solo se compara con un estudio similar realizado en seres humanos (T. R. Chagas<sup>15</sup>), los otros resultados son comparados con estudios en líneas celulares y animales, lo cual no puede estar de acorde a la temática planteada.

El autor concluye que los Omega 3 ejerce un efecto hepatoprotector contra la hepatotoxicidad inducida por el metotrexato y porque mantiene el equilibrio oxidante-antioxidante en el paciente; por lo tanto, de acuerdo a la práctica profesional es necesario y recomendable enlazar la suplementación con aceite

de pescado y la educación alimentaria con productos ricos en alimentos con omega3 ejemplo pescados oscuros (azules) que en promedio por porción (100gr) representan de 100 a 200mg,pero esto puede variar según especie, estación, alimentación, procedimiento de empaquetado y preparación.

### **2.3 Importancia de los resultados**

La importancia de los resultados radica en que suplementar con omega 3 durante la quimioterapia con metotrexano tenemos un efecto hepatoprotector, lo cual aseguraría a los pacientes no presentar en mayor cantidad los efectos secundarios como caquexia, fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, disminución de peso, mucositis intestinal, etc.

Además, tal vez se pueda mejorar el efecto citotóxico, sensibilidad de fármacos antineoplásicos, y así también la supervivencia del paciente

### **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 a la 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

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

### **2.5 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 (“EPA/HDA”) presentara efectos (riesgo nutricional inflamatorio, tiempo de sobrevida, prevención de trigliceridemia,

disminución de: la hepatotoxicidad, neuropatía, etc) en pacientes con cáncer hematológico que se encuentren en tratamiento antineoplásico (quimioterapia).?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que la suplementación con omega 3 tienen un efecto beneficioso en los pacientes con cáncer hematológico en tratamiento de quimioterapia.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación a las instituciones de salud sobre los beneficios de suplementar con Omega3 a los pacientes con leucemia y que se encuentren en quimioterapia, así evitar los efectos secundarios causados por el tratamiento (hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, caquexia, etc).
2. A los profesionales de salud sugerir a sus pacientes en tratamiento antineoplásico suplementos con omega 3 y alimentos fuentes de omega 3.

Además, crear material educativo que contengan porciones de alimentos fuentes de omega 3, y cuanto aportan de omega 3 en la dieta.

3. A los investigadores realizar estudios de acuerdo a nuestra población y realidad, y así permitir dar recomendaciones más precisas. Además, estudios en humanos con mayor número de muestra, otras etapas de tratamiento antineoplásicos, diferentes dosis omega3, variados grupos étnicos, aleatorios y doble ciego
4. Desarrollar investigaciones sobre el tema tratado y que se encuentre en la línea de acción del profesional de nutrición en nuestra realidad peruana, y validar los resultados, debido a que son escasas las investigaciones clínicas vinculadas con el tema.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consultado en febrero de 2021).
2. Luis Revilla T. SITUACION DEL CÁNCER EN EL PERÚ, MINSA. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES. PERÚ 2021. (<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>), consultado.

3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Thapa B, Rogers HJ. Cancer, myeloproliferative neoplasms. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
5. Vecchio L, Seke Etet PF, Kipanyula MJ, Krampera M, Nwabo Kamdje AH. Importance of epigenetic changes in cancer etiology, pathogenesis, clinical profiling, and treatment: what can be learned from hematologic malignancies? *Biochim Biophys Acta*. 2013;1836:90-104.
6. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of nutrition*. 2012;142:592S–9S.
7. Philip C., Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Volume 2015;1851(4),469-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198114001656>).
8. Murphy R, Bureyko T, Mourtzakis M, et al. Aberrations in plasma phospholipid fatty acids in lung cancer patients. *Lipids*. 2012;47:363–69. DOI 10.1007/s11745-011-3641-2
9. Zhang, HB., Sun, ZK., Zhong, FM. et al. A novel fatty acid metabolism-related signature identifies features of the tumor microenvironment and predicts clinical outcome in acute myeloid leukemia. *Lipids in health and disease*, 2022;21(1),1-17.

10 Klassen P, Cervantes M, Mazurak V. N – 3 fatty acids during chemotherapy: toward a higher level of evidence for clinical application. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2020;23(2),82-8.

DOI: 10.1097/MCO.0000000000000627

11 Newell M, Mazurak V, Postovit LM, Field C.J. N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping. Review of Current Clinical Evidence. *Cancers* 2021,13(6),1206. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13061206>.

12. Mohammad R, Mohammad E, Mohammad A. Fish-Oil-Derived DHA-mediated Enhancement of Apoptosis in Acute Lymphoblastic Leukemia Cells is Associated with Accumulation of p53, Downregulation of Survivin, and Caspase-3 Activation, *Nutrition and Cancer*.2017;69(1),64-73.

DOI:10.1080/01635581.2017.1247884

13. Betiati D, de Oliveira P, Camargo C, Nunes E, Trindade E. Effects of omega-3 fatty acids on regulatory T cells in hematologic neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(2),119-25.

14. Loew A, Köhnke T, Rehbeil E, Pietzner A, Weylandt KH. A role for lipid mediators in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10),2425.

DOI:10.3390/ijms20102425

15. Whitehouse A., Smith H, Drake J, Tisdale M. (2001). Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer research*. 2001; 61(9), 3604-09.

16. Salvador C, Entenmann A, Salvador R, Niederwanger, A, Crazzolara, R, Kropshofer, G. Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5),1260-66.
17. Saleh D, Mahmoud S, Hassan A, Sanad E. Doxorubicin-induced hepatic toxicity in rats: Mechanistic protective role of Omega-3 fatty acids through Nrf2/HO-1 activation and PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  axis modulation. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2022;29(7) 103308. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103308>
18. Burns C, Spector A. Biochemical effects of lipids on cancer therapy. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1994;5(3), 114-23.
19. Chagas T, et al. Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2017;30(6), 681-92.
20. Acids UF. Nutritional and physiological significance. London: Chapman and Hall; 1992. The Report of the British Nutrition Foundation's Task Force.
21. Moreno J. Differential effects of arachidonic and eicosapentaenoic Acid-derived eicosanoids on polymorpho nuclear transmigration across endothelial cell cultures. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(3):1111–7.  
DOI:10.1124/jpet.109.157891

22. Silvia G, Maria D, Giuseppe M, Giovanna C, Tiziana R, Laura D. Effects of Fatty Acids on Hematological Neoplasms: A Mini Review. *Nutrition and Cancer*. 2022;74(5),1538-48.  
DOI: [10.1080/01635581.2021.1960389](https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1960389)
23. Laumann R, Iversen T, Mogensen P, Lauritzen L, Mølgaard C, Frandsen T. Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—A Pilot Study. *Nutrition and Cancer*. 2021;73(9),1816-20.
24. Moloudizargari M, Mortaz E, Asghari M, Adcock I, Redegeld F, Garssen J. Effects of the polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, on hematological malignancies: a systematic review. *Oncotarget*, 2018;9(14),11858.
25. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, Marchesi F, Giannarelli D, Gumenyuk, S, et al. Prevention of bortezomib-related peripheral neuropathy with docosahexaenoic acid and  $\alpha$ -lipoic acid in patients with multiple myeloma: preliminary data. *Integrative Cancer Therapies* 2018;17(4),1115-24.
26. Elbarbary N, Ismail E, Farahat R, El-Hamamsy M.  $\omega$ -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition*. 2016;32(1),41-47.
27. Cabello I, Servitje O, Corbella X, Bardés I, Pintó X. Omega-3 fatty acids as adjunctive treatment for bexarotene-induced hypertriglyceridaemia in patients with

cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and Experimental Dermatology.2017;42(3),276-81.

28. Newell M, et al. N-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, and the role of supplementation during cancer treatment: A scoping review of current clinical evidence. Cancers. 2021;13(6),1206.

29. Gyan E, Pigneux A, Hunault M, et al. Adjunction of a fish oil emulsion to cytarabine and daunorubicin induction chemotherapy in high-risk AML. Scientific reports. 2022;12(1)1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13626-y>

30. Laumann R, Iversen T, Frandsen T, et al. Whole blood long-chain n-3 fatty acids as a measure of fish oil compliance in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2022;177,102401. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.plefa.2022.102401>

## ANEXOS

CUADRO RESUMEN DEL CASPe

N°	Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	A/¿Son validos los resultados del ensayo?						B/¿Cuales son los resultados?		C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?		
			Preguntas de eliminación			Preguntas de detalle			7	8	9	10	11
			1	2	3	4	5	6					
1	" Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	Estudio Clínico no aleatorizado	SI	NO	SI								

	Treatment–A Pilot Study”												
2	“Prevention of Bortezomib-Related Peripheral Neuropathy With Docosahexaenoic Acid and $\alpha$ -Lipoic Acid in Patients With Multiple Myeloma: Preliminary Data”	Estudio clínico no aleatorizado	SI	NO	SI								
3	“Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and acute lymphoblastic leukemia”	Estudio clínico no aleatorizado	SI	NO	SI								

N°	Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	A/¿Son validos los resultados del ensayo?						B/¿Cuales son los resultados?		C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?		
			Preguntas de eliminación			Preguntas de detalle							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4	“Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial” <sup>15</sup>	Estudio clínico aleatorizado	SI	SI	SI	SI	NO	SI	3	3	SI	NO SE	SI

5	"ω-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study" <sup>16</sup>	Estudio clínico aleatorizado	SI	SI	SI	SI	SI	SI	3	3	SI	SI	SI
6	"Omega-3 fatty acids as adjunctive treatment for bexarotene-induced hypertriglyceridaemia in patients with cutaneous T-cell lymphoma" <sup>17</sup>	Estudio clínico no aleatorizado	SI	NO	SI								
7	"Adjunction of a fish oil emulsion to cytarabine and daunorubicin induction chemotherapy in high-risk AML" <sup>19</sup> .	Estudio clínico no aleatorizado	SI	NO	SI	NO	SI	NOSE					

N°	Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	A/¿los resultados de la revisión son válidos?		¿Merece la pena continuar?			B/¿Cuales son los resultados?		C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
			Preguntas de eliminación		Preguntas de detalle							
8	"Effects of Fatty Acids on Hematological Neoplasms: A Mini Review" <sup>10</sup>	Revisión Sistemica	SI	NO								
9	"Effects of the polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, on hematological malignancies: a systematic review" <sup>12</sup>	Revisión sistémica	SI	NO								

10	"N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence" <sup>18</sup>	Revisión sistémica	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NOSE	SI
11	"Whole blood long-chain n-3 fatty acids as a measure of fish oil compliance in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study" <sup>20</sup>	Estudio clínico no controlado	SI	NO	SI	NO SE	SI	SI				