

Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes con cáncer[♦]

Elizabeth Pérez-Cruz,* Juan Asbun-Bojalil,† Arturo Reyes-Marín,† Ulises Rodríguez-Wong,**
Nancy Jannet Ruiz-Pérez,** Jaime Sánchez-Navarrete,** María del Rocío Montes-Vera,** Jorge Cruz-Rico**

RESUMEN

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI), en forma de pescado o suplementos de aceite de pescado, ha probado su efecto benéfico en diversos estudios epidemiológicos y experimentales sobre los procesos biológicos involucrados en enfermedades cardiovasculares. Los AGPI omega-3 poseen una potente actividad inmunomoduladora y actividad antiinflamatoria, propiedades aplicadas en artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. En el paciente oncológico la pérdida de peso es común y en estadios avanzados la presencia de caquexia se asocia con menor calidad de vida y a un corto periodo de sobrevida. Los AGPI omega-3 modulan diversas vías efectoras en los procesos oncológicos; se han utilizado para disminuir la pérdida de peso, promover la ganancia de peso e incrementar la sobrevida de pacientes con caquexia asociada a cáncer. Sin embargo, su efecto dependerá de las diversas estructuras bioactivas según la fuente alimentaria, la biodisponibilidad, la dosis y la concentración local en los tejidos. En esta revisión se presentan los factores que favorecen la pérdida de peso y desnutrición en los pacientes oncológicos y los efectos que los AGPI omega-3 tienen sobre la caquexia asociada a cáncer.

Palabras clave: Cáncer, desnutrición, caquexia, omega-3, ácidos poliinsaturados.

ABSTRACT

Increased consumption of N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in form of fish or fish oil supplements proved beneficial effect in epidemiological and experimental studies on biological processes involved in cardiovascular diseases. N-3 PUFAs have immunomodulating effect and anti-inflammatory activity in arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus and other autoimmune disease. Weight loss is common in cancer patients; additional cachexia in advanced stages associated a lower quality of life and short survival. N-3 PUFAs modulate effectors pathways in oncology processes, reduce weight loss, promoting weight gain and increase the survival in cachexia associated with cancer. However, N-3 PUFAs effect depend bioactive structure by tipo of food, bio-availability, dose and local tissue concentration. We review the factors that promote weight lost and malnutrition in cancer patients and effects that N-3 PUFAs have on cancer-associated cachexia.

Key words: Cancer, malnutrition, cachexia, N-3 polyunsaturated fatty acids.

INTRODUCCIÓN

La desnutrición es común en los pacientes con cáncer, se estima que hasta 90% de los casos en estadios avanzados presentan una pérdida ponderal mayor de 10% de su peso habitual. La caquexia asociada a cáncer representa

una pérdida acelerada de músculo esquelético aunado a una respuesta inflamatoria crónica.

Los pacientes con cáncer desarrollan desnutrición proteocalórica, con deficiencias de vitaminas y de minerales. Gran número de pacientes requiere intervenciones agresivas como cirugía, quimioterapia, radioterapia o manipulaciones inmunológicas que, aunado a los trastornos metabólicos inducidos por el cáncer, acentúan la pérdida de peso y disminución de la masa corporal magra con efectos deletéreos en la calidad de vida y pronósticos.

La intervención nutricional oportuna en el paciente oncológico es fundamental. Actualmente, los ácidos grasos

* Maestría en Ciencias de la Salud, IPN. Encargada del Servicio de Apoyo Nutricio. Coordinadora de la Clínica de Obesidad y Trastornos Metabólicos.

† Doctorado en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, IPN.

** Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

♦ Artículo elaborado en la Escuela Superior de Medicina con asesoría del Dr. Juan Asbun-Bojalil y del Dr. Arturo Reyes-Marín. Directores de Tesis de la Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN.

**Cuadro 1.** Efectos de la quimioterapia sobre el paciente oncológico.

Agente de quimioterapia	Efecto
Asparaginasa	Hiper glucemia, pancreatitis hemorrágica.
Cisplatino	Hiperuricemia, hipomagnesemia, vómito.
Corticoesteroides	Retención de Na, K, Ca y Mg, hiper glucemia.
Dietilestilbestrol	Hipercalcemia.
Metotrexato	Deficiencia de folato y Ca, mucositis.
Mitramicina	Hipocalcemia, hipocalemia.
Estreptozocina	Hipoglucemia.
Tamoxifeno	Hipercalcemia.
Taxol	Náusea, vómito, mucositis.
Tretinoína	Hipertrigliceridemia, elevación de las PFH.
Vincristina	Hiponatremia, secreción inapropiada de antidiurética.

Cuadro 2. Efectos de la radioterapia sobre el paciente oncológico.

Región radiada	Etapas tempranas	Etapas tardías
Cabeza y cuello	Odinofagia Xerostomía Mucositis Anorexia Hipogeusia	Ulceración Xerostomía Caries Osteorradionecrosis Trismus
Tórax	Disfagia	Fibrosis, estenosis Fístula
Abdomen y pelvis	Anorexia Náuseas, vómito Diarrea Enteritis Colitis Colitis	Ulceración Malabsorción Diarrea Enteritis

poliinsaturados omega-3 han cobrado especial interés en la prevención y tratamiento del cáncer, debido a influencia sobre la actividad de factores de transcripción, expresión génica, rutas de señalización y a su efecto en la inhibición de la síntesis de ácido araquidónico, el cual se revisa a continuación.

PANORAMA MUNDIAL

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyen 7.9 millones de defunciones, es decir, 13% de las defunciones mundiales ocurridas en 2007. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 12 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad para el 2030.¹

En 2010 México registró 32,348 defunciones por tumores malignos, predominantemente de tráquea, bronquios, pulmón y gástricos, siendo una de las principales causas de muerte en el país sólo por debajo de las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y nutricionales.^{1,2}

ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La desnutrición es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos; de acuerdo con las series, puede variar de 40 a 80%, y presenta una asociación fuertemente significativa con incremento en la morbilidad y mortalidad.^{3,4}

La desnutrición en el paciente oncológico es multifactorial, entre los principales factores se encuentran la localización y extensión del tumor, el tipo histológico, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, el tiempo de evolución y la terapéutica empleada.

El tratamiento antineoplásico es siempre agresivo e interfiere en la alimentación y biodisponibilidad de los nutrientes. El efecto negativo de los distintos tratamientos se ve reflejado en el aumento energético, pérdida proteica y anorexia; es más notorio con la radioterapia y quimioterapia⁵ (Cuadros 1 y 2).

Las intervenciones quirúrgicas en oncología suelen ser amplias, con grandes resecciones de órganos, lo que produce desnutrición rápidamente (Cuadro 3).

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y DEL METABOLISMO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El paciente oncológico se caracteriza por un incremento en la liberación de citocinas en respuesta al tumor, principalmente IL-1, IL-6, interferón gamma y caquectina (TNF- α), afecta a otros órganos del huésped y produce efectos a través del sistema endocrino. Estas citocinas son además pirógenos endógenos e inductores importantes de proteínas de fase aguda. El interferón gamma se ha relacionado incluso con la caquexia y modula la actividad enzimática del huésped. Sustancias como la IL-1b, IL-1a, factor de diferenciación D o factor inhibitorio de leucemia son liberados con la consecuente depresión del sistema inmunológico.⁶

En cuanto a metabolismo, el gasto energético puede variar dependiendo del tipo de tumor y extensión del mismo. Knox y cols. midieron el gasto energético por calorimetría indirecta en pacientes desnutridos con cáncer y encontraron que 41% tuvo un gasto energético normal, 33% disminuido y sólo 26% presentó un incremento del gasto energético.

Los macronutrientes se comportan de manera distinta entre ellos. Se observa un incremento en el recambio de proteínas, aumento del ciclo de alanina y disminución de la síntesis de proteínas musculares, resultando en pérdida de nitrógeno con balances nitrogenados negativos en 30 a 100% y alteraciones en los aminoácidos plasmáticos. En cuanto al metabolismo de los hidratos

de carbono, se observa disminución en la secreción de insulina y en la sensibilidad de ésta, con aumentos del ciclo de Cori. Se ha reportado retardo en la depuración de glucosa proporcional a la carga tumoral, con incremento de la gluconeogénesis hepática que coincide con mayor demanda del gasto energético en hepatocitos, esto puede explicar el ciclaje inútil de la glucosa, favoreciendo el desarrollo de caquexia. El metabolismo de las grasas es afectado por incremento en la movilización y disminución de las reservas de lípidos, probablemente secundaria a la resistencia a la insulina. La lipólisis aumenta, también el glicerol y los ácidos grasos necesarios para la gluconeogénesis.⁵⁻⁹

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL Y EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Tratamientos combinados, como el soporte nutricional aunado a la regulación de la inflamación, han demostrado aumentar la capacidad funcional y mejoran la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Los ácidos grasos ω 3 tienen beneficio en el paciente oncológico dado que son sustratos para la producción de eicosanoides y están involucrados en la inmunomodulación, la inflamación y etiopatogenia de ciertos tumores.^{10,11}

El ácido eicosapentaenoico (EPA) ha demostrado ser eficaz en la supresión del aumento de citocinas proinflamatorias, proceso íntimamente relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Un estudio realizado por Gómez y cols.,¹² en 2011, demostró un descenso significativo de los valores de TNF- γ con un aporte de 1.5 g/día

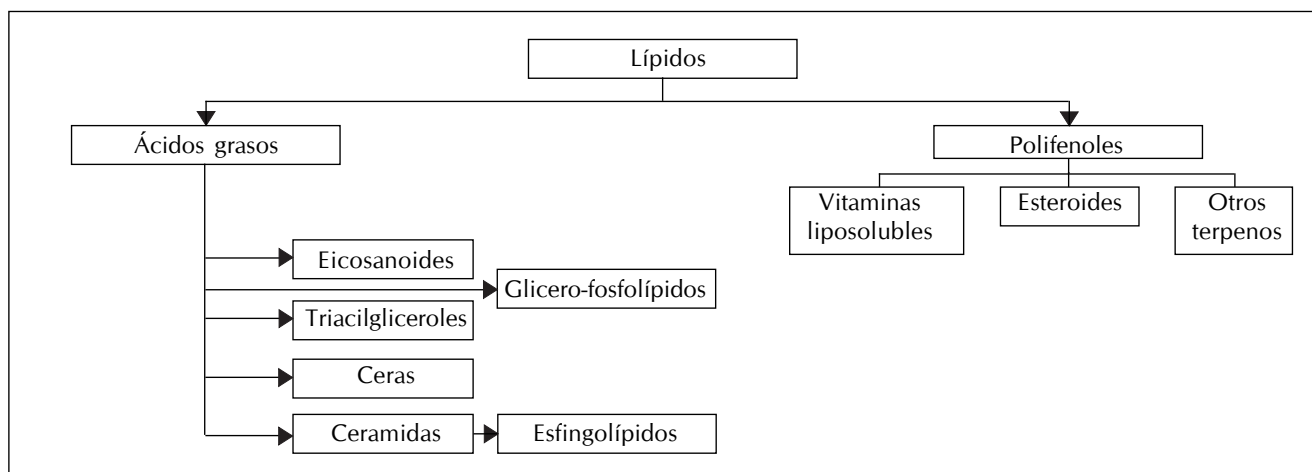


Figura 1. Clasificación de los lípidos.

de EPA añadido como suplemento oral. El TNF- γ es una citocina proinflamatoria que está involucrada en la patogénesis del síndrome de caquexia por cáncer. La privación de triptófano mediada por TNF- γ podría ser la base que provocara la desaceleración de la síntesis y el aumento del catabolismo proteico. Takatsuka y cols.¹³ hallaron resultados similares en relación con el TNF- γ y otros parámetros inflamatorios con dosis oral de 1.8 g/día de EPA.

El EPA y el docosahexaenoico (DHA) son antiinflamatorios y no estimulan la angiogénesis, ya que suprimen el factor de activación plaquetaria (PAF), el cual es un potente agente de agregación plaquetaria. El EPA actúa además como un regulador de los mediadores de la caquexia, lo que reduce la producción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6, y esto atenúa la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda.

¿QUÉ SON LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3?

El término lípidos se refiere a un grupo de sustancias que son insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos. Se pueden clasificar en: polifenoles y ácidos grasos (Figura 1).

Otra forma de clasificar a los ácidos grasos es por el número de dobles enlaces en su cadena: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (Figura 2).

A su vez, los ácidos grasos poliinsaturados son precursores e intermediarios de la síntesis de eicosanoides endógenos. Un eicosanoide es la sustancia ligada a hormona que exhibe generalmente una acción antagónica y con efectos localizados. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) pueden ser clasificados en dos grupos, basándose en la posición del primer doble enlace: omega-3 y omega-6 (Figura 3).

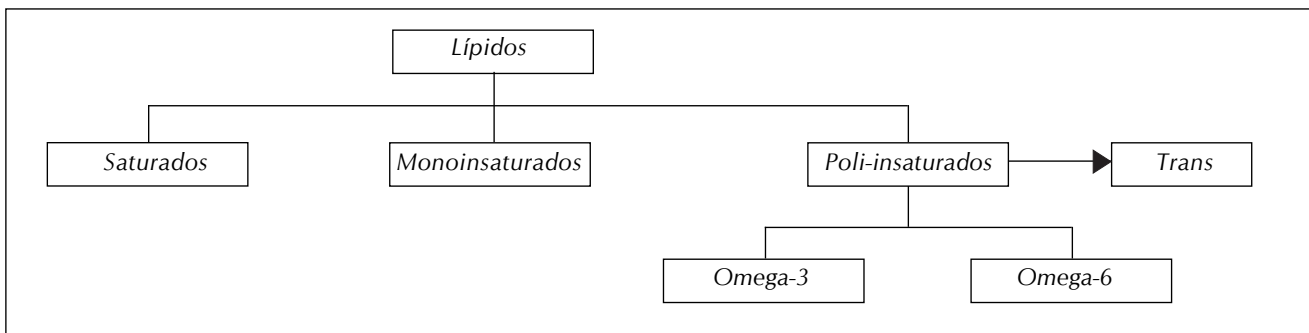


Figura 2. Clasificación de los lípidos por el número de dobles enlaces.

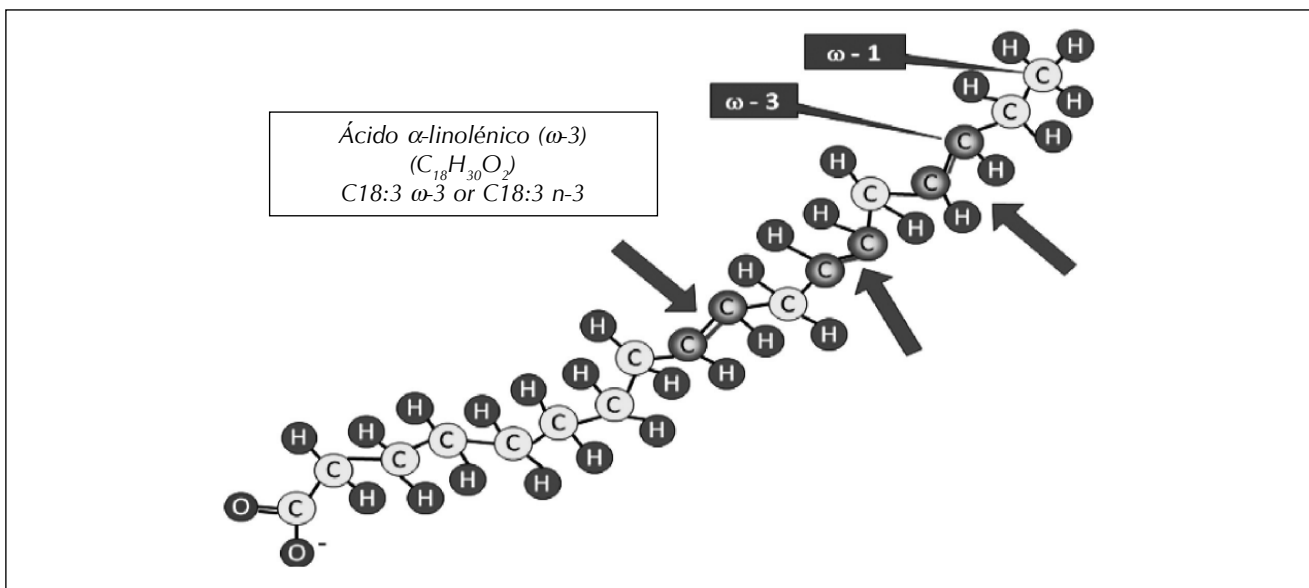


Figura 3. Clasificación de los PUFAs por la posición del doble enlace.

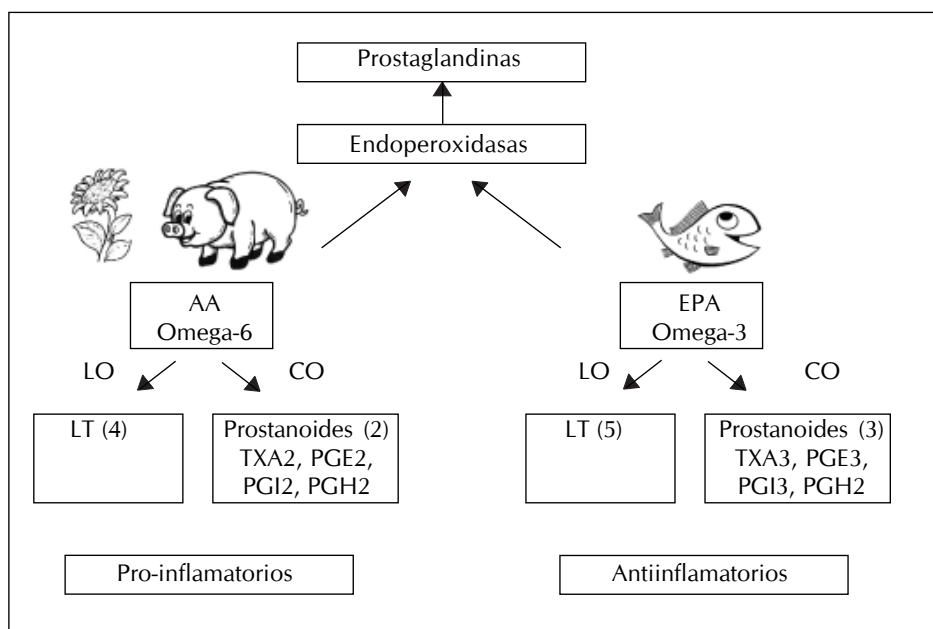


Figura 4. Metabolismo oxidativo del ácido araquidónico. AA: ácido araquidónico. EPA: ácido eicosapentaenoico. CO: ciclooxigenasa. LO: lipooxigenasa. LT: leucotrienos.

La biosíntesis de eicosanoides requiere de ácidos grasos exógenos de omega-6 y omega-3. El más prominente ácido graso omega-6 en la dieta es el ácido araquidónico (carne) y el ácido linoleico (aceites vegetales, semillas y nueces). El mayor consumo de omega-3 son pescados que contienen EPA y DHA en nueces, semillas, aceites vegetales que contienen ácido α -linoleico (ALA), el cual puede convertirse a EPA y DHA.¹⁴

Los eicosanoides derivados de los omega-6 son generalmente proinflamatorios, en tanto los derivados de los omega-3 son antiinflamatorios e inhiben la agregación plaquetaria.¹⁵

El reemplazo de ácidos grasos omega-6 en las membranas celulares se realiza principalmente en eritrocitos, plaquetas, células endoteliales, monocitos, linfocitos, granulocitos, células neurales, fibroblastos, células de retina, hepáticas y del neuroblastoma.

La competición entre los omega-6 y los omega-3 ocurre para la formación de prostaglandinas. El ácido eicosapentaenoico (un ácido omega-3) compite con el ácido araquidónico (un ácido omega-6) por la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos a nivel de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa (Figura 4).

Los ácidos EPA y DHA tienen los siguientes efectos:¹⁶

- Disminuyen la producción de PGE2.
- Disminuyen el TXA2, un potente agente para la agregación plaquetaria y vasoconstrictor.
- Disminuyen la formación de LTB4.
- Incrementan el TXA3 con efecto en la agregación plaquetaria y vasoconstricción.

- Incremento en la PGI3.
- Incrementan los LTB5, los cuales induce inflamación y son un agente quimiotáctico.

Los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre los factores involucrados en la inflamación se muestran en el cuadro 4.

Existen estudios en donde la suplementación con omega-3 parece estabilizar el peso y disminuir la pérdida de éste en pacientes con cáncer, mostrando un leve incremento de la masa muscular, además de un efecto sobre la síntesis de prostaglandinas e inhibir COX-2 con reducción de la citocinas proinflamatorias.

El consumo de ácidos omega-3 tiene beneficio sobre varios factores de riesgo vascular como arritmias ventriculares, trombosis, triglicéridos, apolipoproteína B, lipoproteínas de alta densidad, moléculas de adhesión plaquetaria, relajación endotelial y presión arterial; en enfermedades inflamatorias como Chron, CUCI, artritis reumatoide, en esclerosis múltiple y en cáncer.¹⁷⁻¹⁹

DOSIS ÓPTIMA DE OMEGA-3

Los estudios clínicos donde se administran PUFAs omega-3 en pacientes oncológicos varían en la dosis administrada (1.4 a 4 g/d), en la forma de administración (cápsulas o como parte de complementos o suplementos) y en la duración de la intervención. Sin embargo, durante la interpretación de los resultados en los distintos estudios deben considerarse dos aspectos de relevancia:



- La biodisponibilidad o bioactividad de las diferentes formas de omega-3.
- La dosis y concentración local efectiva en tejidos.

Así, el consumo de pescado suele ser más efectivo en incrementar los niveles en suero de EPA y DHA comparado con el aceite de pescado; esto se debe probablemente a la distribución intramolecular de los ácidos grasos. En cuanto a las preparaciones de aceite de pescado, la manipulación en el contenido de ácidos grasos incrementa la susceptibilidad a ser oxidado. Se ha observado que los liposomas con base en fosfolípidos enriquecidos con omega-3 pueden tener cambios

en la biodisponibilidad comprados con el aceite de pescado.

La ingesta de omega-3 y omega-6 difiere entre las poblaciones, por lo que las propiedades biológicas de los omega-3 pueden ser modificadas por esta razón. En tanto el estudio NHANES III reportó un consumo de EPA + DHA de 0 y < 1 g/d de ALA en población americana.²⁰ En el otro extremo, en Groenlandia el consumo es de 14 g/d, lo que corresponde a 2.7-6.3% de la energía diaria. Por otra parte, en la dieta tradicional japonesa se consume entre 1-2% de la energía diaria en forma de omega-3, es decir 2-4 g/d.¹⁹

Otro punto a considerar es la relación entre omega-6 y omega-3, que actualmente se estima de 20:1 en la dieta

Cuadro 3. Consecuencias nutricionales del tratamiento quirúrgico en pacientes oncológicos.

Región	Consecuencia nutricional
Lengua o faringe	Disfagia (dependencia de sonda).
Esófago	Vagotomía (estasis gástrica, malabsorción de grasas).
Estómago	Sx dumping, anemia, malabsorción grasas, He, Ca y vitaminas.
Duodeno	Deficiencia bilio-pancreática.
Yeyuno (> 120 cm)	↓ absorción de glucosa, grasa, proteínas, ácido fólico, vitamina B12.
Íleon (60 cm)	Malabsorción vitamina B12, sales biliares y grasas.
Intestino delgado (75%)	Malabsorción grasas, glucosa, proteínas, ácido fólico, vitamina B12, diarrea.
Colon	Pérdida de agua y electrolitos.
Páncreas	Malabsorción y diabetes.
Hígado	Hipoalbuminemia

Cuadro 4. Efecto de los omega-3 en la inflamación.

Factor	Función	Efecto
Ácido araquidónico	Precusores de eicosanoides, agregación plaquetaria, estimulación de leucocitos.	↓
Tromboxano	Agregación plaquetaria, vasoconstricción, incremento intracelular de cáncer.	↓
PGI2/3	Previene la agregación plaquetaria, vasodilatación, incremento del AMPc.	↑
LTB4	Incremento del cáncer intracelular.	↓
Fibrinógeno	Miembro de la respuesta de fase aguda.	↓
Activador tisular del plasminógeno (PAF)	Incrementa la fibrinólisis endógena.	↑
Factor de crecimiento derivado plaquetario (PDGF)	Mitógeno en músculo liso y macrófagos.	↓
Radicales libres	Daño celular, incremento LDL, estimulación del metabolismo del ácido araquidónico.	↓
IL-1 y TNF	Formación de radicales libres, estimula la proliferación linfocítica, estimula PAF, procoagulante.	↓
IL-6	Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda	↓

occidental vs. la dieta durante el Paleolítico, en donde la relación era 1:1-2.¹⁵ Este cambio dramático impacta en la salud debido a que los eicosanoides son una clase de moléculas bioactivas derivadas de omega-3 y omega-6, que incluye los leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos.

VÍA PARENTERAL

Convencionalmente las emulsiones de aceite de soya contienen una gran cantidad de ácido linoleico y poca cantidad de ácido α -linolénico. El ácido araquidónico deriva del ácido linoleico y es metabolizado por las ciclooxigenasas y lipo-oxigenasas a mediadores proinflamatorios. Después de la administración IV de EPA y DHA, éstas se incorporan a la membrana celular completamente con el AA en las vías de ciclooxigenasa y 5 lipooxigenasa, resultando en reducción de la generación de prostaglandinas (PGE₂, PGI₂), tromboxanos (TXA₂) y leucotrienos (LTB₄) derivados del AA a favor de PGE₃, PGI₃, TXA₃ y LTB₅ derivado de EPA.^{9,21}

Heller y cols.²² mostraron que después de una cirugía abdominal mayor por cáncer, la suplementación con aceite de pescado puede mejorar la función pancreática y hepática. Wachtler y cols.²³ mostraron que los niveles sistémicos de IL-10, IL-6 y TNF- α disminuyen significativamente en pacientes quirúrgicos cinco días después de administrar nutrición parenteral enriquecida con ácidos grasos omega-3. Weiss y cols.²⁴ encontraron que los niveles de IL-6 disminuyen significativamente y que la liberación de TNF- α por los monocitos decreciente en pacientes que reciben aceite de pescado en el perioperatorio.

La suplementación de omega-3 por vía parenteral puede minimizar la respuesta inflamatoria, modular la proliferación linfocítica y mantener la función de las células inmunocompetentes.

SEGURIDAD

El Departamento de Salud de Estados Unidos identificó 148 estudios con ácidos grasos omega-3 que reportaron los eventos adversos en más de 20,000 sujetos.²⁰ La agencia concluyó que los eventos adversos relacionados con el consumo de aceite de pescado o suplementos de ALA son menores. Los eventos adversos reportados fueron principalmente gastrointestinales y se presentaron en 6.6 vs. 4.3% comparado con los placebos. No existen reportes de muertes o enfermedades ligadas al tratamiento.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha reglamentado el consumo de 3 g/d de EPA + DHA como seguro.^{15 25}

RECOMENDACIONES FINALES

La revisión realizada por Cochrane en 2007 concluyó que no hay datos suficientes para definir la dosis óptima de EPA ni para demostrar que la adición mejora el síndrome de caquexia.²⁶ Sin embargo, en varios estudios se observó que los efectos inmediatos derivados de la administración de 1.5 g/d EPA son la reducción de anorexia y la consecuente mejoría en la calidad de vida más allá de la prevención de la instauración del estado de caquexia tumoral.

Por otra parte, una revisión sistemática publicada en el mismo año, recomienda con grado de evidencia B la administración de 1.5 a 2 g/d EPA sin encontrarse ventajas en dosis superiores.²⁷ La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral, en sus guías para pacientes oncológicos, proponen 2 g/d EPA como dosis apropiada en el tratamiento de estos pacientes, administrándose indistintamente como complemento vía oral o cápsulas.²⁸

Los niveles de ingesta actuales recomendados para el consumo de omegas-3 son 2.4% del total energético.¹⁹

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva No. 297, julio 2008. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html> [Actualizada: 2011].
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/default.asp?c=269&e> [Actualizada: 2011].
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33.
4. Gunerhan Y, Nese K, Sahin U, Uzun M, Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. WJG 2009; 15(4): 467-72.
5. Staber P, Langner S, Jurgen D, Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. Wien Med Wochenschr 2007; 127(20): 503-10.
6. Arranz M, Aller R, Cuellar L, et al. Immuno-enhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nut 2005; 59: 145-7.
7. Karel W, Hulst M, Bemadette A, et al. Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. World J Surg 1999; 23(6): 536-44.
8. Jatoi A, Kumar S, Sloan J, Bguyen P. On appetite and its loss. J Clin Oncol 2000; 18(15): 2930-2.
9. Yoichi S, Yuriko O, Shiho K, et al. Effects of long-term continuous use of immune-enhancing enteral formula on nutritional and immunologic status in non-surgical patients. Nutrition 2006; 22: 713-21.



10. Correira M, Cravo M, Marques-Vidal P, et al. Serum concentrations of TNF-alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. *Clin Nutr* 2007; 26(6): 728-35.
11. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, et al. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40(3): 295-9.
12. Gómez Candela C, Villarino Sanz M, Horrisberger A, et al. Efficacy Evaluation of an oral powder supplement enriched with eicosapentaenoic acid in cancer patients. *Nutr Hosp* 2011; 26(6): 1385-93.
13. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 769-74.
14. Burdge G. Alpha linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 137-44.
15. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Eng J Med* 1985; 312: 283-9.
16. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutrition* 2002; 21(6): 495-505.
17. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447-51.
18. Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, et al. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 187-91.
19. Kim W, McMurray DN, Chapkin RS. N-3 polyunsaturated fatty acids-physiological relevance of dose. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82(4-6): 155-8.
20. US Department of Health and Human Services AfHRAQ. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess* 2004; 1-8.
21. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metabolism* 1996; 45: 1208-13.
22. Heller AR, Rossler S, Gottschlich B, et al. Omega 3-fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111: 611-6.
23. Wachtler P, Konin W, Senkal M, et al. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997; 42: 191-8.
24. Weiss G, Meyer F, Matthies B, et al. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 2002; 87(S1): S89-S94.
25. Administration USFaD. Safety reporting requirements for human drug and biological products. 2003; 21 CFR Part 310,312,314,320,00,606.
26. Dewey A, Baughan C, Dean TP, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 1 Art No. CD004597. DOI:10.1002/14651858.CD004597 pub2.
27. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97(5): 823-31.
28. Allen August D, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy during Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN* 2009; 33: 472.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Elizabeth Pérez-Cruz
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 06770, México D.F.
Correo electrónico: pece_liz@hotmail.com