

## Artículo

# Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa

M. Planas, C. Puiggrós y S. Redecillas

*Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

### Resumen

Habitualmente para incrementar la ingesta de alimentos y combatir la anorexia se adoptan medidas encaminadas a controlar los síntomas que la disminuyen o a administrar los nutrientes por las vías más adecuadas a las alteraciones patológicas existentes. Sin embargo en el caso de la anorexia-caquexia que presentan los pacientes neoplásicos no siempre ello resulta tan lineal ni efectivo. El tratamiento nutritivo debería enfocarse en función de los diversos mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo.

El análisis del soporte nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes a partir de una revisión sobre la evidencia científica pone de manifiesto que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante, a largo plazo no se mantiene. Los efectos observados sobre el peso y la composición corporal son variables y, o bien existen pocas diferencias entre los grupos suplementados y los grupos control, o son confusos por la heterogeneidad de los pacientes, los tipos de cáncer analizados y la falta de información sobre la existencia o no de edemas. Se observan algunos datos que orientan hacia una mejor respuesta inmunológica. No se han observado suficientes mejoras significativas en cambios funcionales ni en la evolución clínica.

El análisis del uso de los suplementos nutritivos por vía enteral permite concluir que ello comporta incrementos en la ingesta total de nutrientes, puede ayudar a ganar peso o a reducir la pérdida el mismo y pueden comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica pero se requieren estudios aleatorios más amplios en pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos antineoplásicos.

A pesar de la poca disponibilidad de datos, los resultados existentes con el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con EPA son muy prometedores. Con dosis

### CONTRIBUTION OF NUTRITIONAL SUPPORT TO FIGHT CANCER CACHEXIA

#### Abstract

To increase dietary intake and to fight anorexia several measures to treat symptoms and administer the most adequate diet according to composition, texture and flavour are proposed. However, in the anorexia-caquexia present in cancer patients not always these measures are effective. Now a day it seems more reasonable to approach this problem with different strategies directed to modulate the pathologic alterations associated.

The analysis of specific nutritional support as part as the treatment of these patients from a systematic review conclude that no high methodological quality studies to analyze the impact of oral supplementation on a specific group of patients, neither the study of functional effects are done. However, an increase in the total energy intake, not maintained over the time, was observed. The effects on weight and corporal composition are variable, with small differences between groups with or without supplementation and confuse due to, mainly, the heterogeneity of the patients included in the different studies analyzed.

The analysis of the effects of nutritional supplements administered by enteral feeding shown an increase in the energy intake with an increase in body weight or a lack of decrease it, and with some functional and clinical beneficial effects. Despite the results and conclusions obtained, a strong recommendation to conduct clinical trials in specific group of cancer patients with different antineoplastic treatment seems necessary.

N-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid may have anticachectic properties. Although further trials are necessary the limited results available suggests

---

**Correspondencia:** Mercè Planas  
Unidad de Nutrición  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129  
18035 Barcelona  
E-mail: mplanas@vhebron.net

mínimas de 2 g de EPA adicionados a los suplementos nutricionales además de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades energéticas del huésped y del tumor, se contribuye a revertir las anomalías metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. Ello permite vislumbrar la posibilidad de frenar este proceso devastador de los tejidos que se observa en los pacientes neoplásicos que presentan anorexia-caquexia.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:27-36)

Palabras clave: *Anorexia. Caquexia. Suplementos nutritivos. Ácido Eicosa Pentaenoico. Suplementos enriquecidos en ácidos grasos omega-3.*

## Introducción

La anorexia-caquexia afecta a un gran número de pacientes con cáncer, no sólo en etapas avanzadas sino que puede presentarse a lo largo de todo el curso evolutivo de la enfermedad. Si bien la anorexia podría definirse como la pérdida del deseo de comer, la caquexia comporta una pérdida importante y progresiva de masa muscular, y en menor medida, de masa grasa. La caquexia puede presentarse antes de que se manifieste la pérdida de peso. Es consecuencia de una disminución en la ingesta de alimentos asociada a un incremento, en general, del gasto energético y a una serie de alteraciones metabólicas mediadas por el propio tumor<sup>1-6</sup>. Las consecuencias de la desnutrición en la morbilidad y mortalidad de los pacientes neoplásicos están bien definidas y tienen un gran impacto negativo, tanto por sus implicaciones en la tolerancia y aceptación de los tratamientos anti-neoplásicos, como por el curso evolutivo posterior a las intervenciones quirúrgicas, así como por afectar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. De hecho, se asume que por lo menos en el 22% de las muertes de los pacientes neoplásicos, la causa responsable final es la desnutrición<sup>7-11</sup>. Es por ello que la valoración nutricional, incluyendo la evaluación de la ingesta de alimentos, debe ser precoz y formar parte del plan de tratamiento de estos pacientes, incluso en aquellos que inicialmente presentan un buen estado de nutrición. Se han propuesto diversas estrategias nutritivas para intentar combatir la caquexia y evitar o disminuir la presencia de desnutrición. Revertir el proceso catabólico de los pacientes neoplásicos sigue siendo un desafío, en parte, por su complejidad y, también, por el incompleto conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables. Si bien habitualmente, para incrementar la ingesta de nutriente se adoptan medidas encaminadas a controlar los síntomas que la disminuyen o a administrar los nutrientes por las vías más adecuadas a las alteraciones patológicas existentes, no está tan claro que en el caso del cáncer ello sea realmente tan lineal<sup>12,13</sup>.

**that nutritional supplements enriched with EPA may reverse cachexia in cancer patients.**

(*Nutr Hosp* 2006, 21:27-36)

Key words: *Anorexia. Cachexia. Nutritional Supplements. Eicosapentaenoic acid. Omega-3 fatty acids-enriched supplements.*

La mejor manera de enfocar el tratamiento de la anorexia/caquexia del cáncer debería basarse en los mecanismos patogénicos responsables<sup>14</sup>. Los mecanismos responsables son multifactoriales, con un papel muy importante tanto de las citoquinas como de factores derivados del tumor y las alteraciones del metabolismo intermediario. En los últimos años, y coincidiendo con un mejor conocimiento de la anorexia-caquexia neoplásica, se han lanzado diversas hipótesis encaminadas a promover el apetito, mejorar la ingesta de comida, preservar la masa muscular y mejorar la calidad de vida del paciente, a partir de la posible acción terapéutica de algunos nutrientes que podrían revertir, en parte, algunas de las respuestas que el proceso neoplásico comporta y que afectan de manera primordial tanto a la falta de apetito como a la pérdida de masa magra y de masa grasa. Así, la inhibición de la liberación hipotalámica de serotonina puede comportar una mejoría en la anorexia de los pacientes con cáncer, y su síntesis depende de la disponibilidad cerebral de su precursor el aminoácido triptófano: en teoría, aumentando artificialmente los niveles plasmáticos de aminoácidos que compiten con el triptófano para cruzar la barrera hematoencefálica se podría reducir la síntesis hipotalámica de serotonina y mejorar la anorexia asociada al cáncer. En esta hipótesis se basarían los pocos estudios que utilizan suplementos enriquecidos en aminoácidos de cadena ramificada, como tratamiento de la anorexia en pacientes neoplásicos<sup>15</sup>. También estaría en esta línea, como posteriormente se evaluará por disponer de más datos publicados, el posible efecto beneficioso de las dietas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3<sup>16</sup>.

En la presente revisión evaluaremos, primero los datos existentes sobre el papel del soporte nutricional en la evolución de los pacientes neoplásicos, para después centrarnos en los estudios existentes sobre el uso de la suplementación con fórmulas enriquecidas en ácidos grasos de la serie omega-3. Disponemos de muy poca información para poder abordar otras posibilidades (aminoácidos de cadena ramificada, leptina, citoquinas, neuropéptidos).

## Evidencia científica sobre el uso de suplementos nutritivos para combatir la caquexia del paciente neoplásico

El análisis de los efectos positivos de la administración de un suplemento nutricional especializado sobre la caquexia neoplásica puede plantearse en función de diversas variables sobre las que el soporte nutricional administrado actúe de manera preferencial. Así, una primera aproximación puede ser analizar hasta que punto este tratamiento comporta realmente un incremento de la ingesta dietética. No obstante, en caso de ser positivo y observar pues una disminución de la anorexia, esta respuesta puede o no ir acompañada de cambios favorables en el peso, en la composición corporal o de una recuperación de determinados parámetros bioquímicos o hematológicos previamente alterados. Quizá, nos interesa más saber hasta que punto el incremento de la ingesta de nutrientes conlleva una mejor evolución clínica del paciente (mejor tolerancia a los tratamientos anti-neoplásicos, menos efectos secundarios de los mismos, menor número de complicaciones infecciosas, disminución del número de ingresos hospitalarios; estancia hospitalarias más cortas, mayor supervivencia, etc.), o cuando menos, una mejor calidad de vida.

Stratton y cols., han publicado una seria, meticulosa y completa revisión sobre la evidencia científica del tratamiento nutricional de la desnutrición. De hecho, hasta el momento actual, este enorme y laborioso trabajo es punto de referencia para clínicos y sanitarios en general interesados en el campo de la nutrición clínica<sup>17</sup>. En ella nos basaremos para analizar si existe evidencia científica sobre el uso de soporte nutricional especializado para combatir la desnutrición del paciente neoplásico. Tal como hacen los autores en su obra, analizaremos primero el soporte nutricional mediante suplementos administrados por vía oral, para analizar a continuación el soporte nutricional administrado por vía enteral. En cada una de estas situaciones se evaluarán los efectos sobre distintas variables (tabla I), tales como las ingesta de energía y nutrientes, el peso y la composición corporal, la evolución clínica y funcional, la mortalidad, etc.

**Tabla I**

*Variables analizadas para evaluar la eficacia del soporte nutricional especializado*

- Ingesta energética y de nutrientes.
- Peso corporal (mejora en el peso o atenuación en la pérdida de peso).
- Parámetros funcionales.
- Parámetros clínicos:
  - Mortalidad.
  - Complicaciones.
  - Estancias hospitalarias.

**Tabla II**

*Objetivos de la suplementación nutricional en los pacientes con cáncer*

- Prevenir o corregir las deficiencias nutritivas.
- Minimizar los efectos secundarios del tratamiento anti-neoplásico.
- Mejorar la tolerancia al tratamiento anti-neoplásico.
- Mejorar la calidad de vida.
- Ayudar a conseguir el peso corporal óptimo.
- Educar al paciente/familia sobre las necesidades nutritivas especiales.

### *Suplementación por vía oral*

La utilización de suplementos por vía oral en comparación al cuidado rutinario habitual en pacientes con cáncer pretende incrementar la ingesta oral de energía y de diversos nutrientes, tales como proteínas, vitaminas, minerales o elementos traza, con la finalidad de prevenir los efectos adversos relacionados con un estado nutricional deficitario. De hecho, en el caso concreto de estos pacientes con cáncer, los objetivos de la suplementación nutricional engloban desde la mejor tolerancia al tratamiento hasta la mejoría en la calidad de vida (tabla II).

Si bien están definidos los criterios para su prescripción apropiada (tabla III), no siempre se siguen, lo que puede contribuir al fracaso nutritivo de los mismos. Los suplementos, cuando están indicados, deben administrarse de manera precoz adaptándolos a las necesidades metabólicas y a los síntomas clínicos del paciente. Se han utilizado diversos tipos de suplementos orales, desde suplementos que contienen todos los nutrientes esenciales en proporción adecuada (completos desde el punto de vista nutritivo), hasta otros que contienen sólo energía o proteínas, con o sin fibra, así como suplementos dirigidos a nutrir pacientes con enfermedades específicas (diabetes, insuficiencia renal, etc.). Existen suplementos nutricionales con distintas características físicas en cuanto al sabor, olor, consistencia y aspecto para adecuarlos a cada caso concreto y facilitar tanto su aceptación como su cumplimiento. Ayuda a que el cumplimiento sea correcto el individualizar el tiempo de consumo de los mismos, con la finalidad de que sean realmente

**Tabla III**

*Criterios para una prescripción apropiada de suplementos nutricionales*

- Ingesta oral insuficiente.
- Haber recibido previamente consejos dietéticos y/o tener:
  - Alteraciones en la deglución.
  - Capacidad de absorción de nutrientes alterada.
  - Circunstancias sociales que hagan difícil una modificación dietética.

**Tabla IV**  
*Características principales de los estudios aleatorios con suplementos orales en pacientes neoplásicos*

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Cáncer</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Nº S</i>	<i>Nº NS</i>	<i>Duración</i>	<i>Ingesta</i>	<i>Peso</i>	<i>Evolución</i>
Bounous	1975	Abdomen pélvico	Radioterapia	9	9	20-40 d	NS	↑	< diarrea
Douglas	1978	G-I	Radioterapia	13	17	16 d	↑		< DCH(NS) < Mortal(NS)
Brown	1980	Abdomen	Radioterapia	51	17	33-42 d		↑ (NS)	
Foster	1980	Abdomen	Radioterapia	20	12	44 d		NS	
Elkort	1981	Mama	Quimioterapia	12	14	12 meses		↑ (NS)	Complic (NS) Respuesta Trat (NS)
Evans	1987	Colon pulmón	Radioterapia Quimioterapia	68	41	12 sem	↑	↑ (NS)	Complic (NS) Mortal (NS)
Flynn	1987	Cabeza Cuello	Cirugía	19	17	10-21 d			< compl. < LOS
Arnold	1989	Cabeza Cuello	Radioterapia	23	27	10 sem	↑	↑ (NS)	Complic (NS) Mortal (NS)
Nayel	1992	Cabeza Cuello	Radioterapia	11	12	10-31 d		↑	< lesiones mucosa (NS) < retraso trat (NS)

un suplemento de la dieta y no se conviertan en un sustituto de la misma.

No existe ningún estudio aleatorio comparando suplementos orales *versus* no suplementos en pacientes con cáncer hospitalizados. Existen estudios no aleatorios realizados en pacientes adultos<sup>18-21</sup>, y uno en pacientes pediátricos<sup>22</sup> ingresados en el hospital y 8 estudios llevados a cabo en pacientes adultos no hospitalizados<sup>23-30</sup>. Los estudios aleatorios existentes incluyen 9 estudios realizados en pacientes adultos no hospitalizados<sup>31-39</sup>. La tabla IV muestra las características más importantes de los estudios aleatorios que analizan el uso de suplementos por vía oral en pacientes neoplásicos.

Por su mayor peso científico, merecen especial mención los estudios aleatorios. El estudio de Bounous y cols.<sup>31</sup> de 1975 en pacientes con neoplasias abdominales o pélvicas que reciben tratamiento con radioterapia demuestra en el grupo tratado con suplemento nutricional por vía oral un efecto positivo sobre el peso corporal, menor incidencia de diarrea inducida por la radioterapia y efecto positivo sobre las proteínas séricas, hemoglobina y número total de linfocitos. Douglass y cols.<sup>32</sup> en 1978 en pacientes con cáncer abdominal avanzado que reciben radioterapia observan en el grupo suplementado una tendencia a mejorar las pruebas cutáneas de sensibilidad retardada y una mejor cumplimentación del tratamiento con radioterapia. Brown y cols.<sup>33</sup> en 1980 estudian también los efectos de la suplementación oral en pacientes con neoplasias intraabdominales tratados con radioterapia

observando como efectos beneficiosos de la suplementación el ganar más peso o la menor pérdida del mismo. Foster y cols<sup>34</sup> en 1980 observan que los pacientes con neoplasias pélvicas tratados con radioterapia pierden peso sin que existan diferencias en los cambios del mismo en función de recibir o no suplementos nutritivos orales. Elkort y cols<sup>35</sup> en 1981 estudian un grupo de pacientes con cáncer de mama de riesgo alto tratados con quimioterapia. No se observaron diferencias significativas ni en la respuesta al tratamiento o en la toxicidad del mismo, ni en la morbilidad. Evans y cols<sup>36</sup> en 1987 estudian pacientes con cáncer metastático no resecaable (de pulmón o de colon) tratados con quimioterapia, que reciben o no suplementos nutritivos. El grupo de pacientes suplementado si bien recibe ingestas energéticas significativamente mayores, no muestra diferencias ni en la toxicidad a la quimioterapia ni en la supervivencia. Flynn and Leightty en 1987<sup>37</sup> en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente, observan que aquellos con desnutrición que reciben suplementos orales preoperatoriamente presentan menos complicaciones y menores estancias hospitalarias que el grupo desnutrido sin suplementación. Arnold and Richter en 1989<sup>38</sup> en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia consiguen ingestas energéticas y proteicas mayores en el grupo suplementado sin que ello comporte cambios ni en la evolución del peso, respuesta al tratamiento o incidencia de complicaciones. Y finalmente, Nayel y cols. en 1992<sup>39</sup> en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello

**Tabla V**  
*Características principales de los estudios aleatorios con nutrición enteral en pacientes con cáncer*

Estudio	Año	Cáncer	Tratamiento	Nº NE	Nº no NE	Duración	Ingesta	Peso	Evolución
Tandon	1984	G-I	Quimioterapia	29	33	21 d	↑	↑	< toxicidad < analgesia < éxitus (NS)
Van Bokhorst-de van der Schueren	2000	Cabeza Cuello	Cirugía	15 Arginina	17	7-10 d per IQ 14 d post IQ			> calidad vida
Van Bokhorst-de van der Schueren	2001	Cabeza Cuello	Cirugía	17	17	7-10 d pre IQ 14 d post IQ		↑ (NS)	> supervivencia (NS)

que reciben tratamiento con radioterapia, demuestran que la suplementación oral se acompaña de un aumento significativo del peso corporal, menor retraso en el tratamiento y menos complicaciones asociadas a la radioterapia.

Stratton y cols. en su revisión destacan que a pesar de los problemas de desnutrición observados en los distintos tipos de neoplasias y el uso generalizado de soporte nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes, existe muy poca información sobre la eficacia de los suplementos orales. El análisis global de los datos disponibles les permite concluir que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno de los estudios evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante, a largo plazo no se mantiene. Los efectos observados sobre el peso y la composición corporal son variables y, o bien existen pocas diferencias entre los grupos suplementados y los grupos control, o son confusos por la heterogeneidad de los pacientes, los tipos de cáncer analizados y la falta de información sobre la existencia o no de edemas. Se observan algunos datos que orientan hacia una mejor respuesta inmunológica. No se han observado suficientes mejoras significativas en cambios funcionales ni en la evolución clínica. Parece pues que se precisan estudios prospectivos sobre la influencia de los suplementos orales en la evolución clínica y funcional en distintos grupos de pacientes oncológicos.

#### *Suplementación por vía enteral*

De los múltiples estudios existentes sobre el uso de suplementos por vía enteral en aquellos pacientes neoplásicos tributarios de la misma, por no cubrir sus requerimientos nutritivos mediante la alimentación oral convencional o mediante la administración de suplementos

orales, existen varios que analizan el uso perioperatorio de la nutrición enteral en distintos grupos de enfermos, entre los que se encuentran pacientes con cáncer. De ellos es difícil sacar unas conclusiones específicas para la caquexia neoplásica, ya que se mezclan acciones del tratamiento nutricional sobre distintas patologías. Analizando específicamente el uso de nutrición enteral en pacientes neoplásicos, se han publicado 4 estudios no aleatorios<sup>40-43</sup> y tan sólo tres estudios aleatorios<sup>44-46</sup>. En la tabla V podemos ver las características más importantes de los tres estudios aleatorios que analizan el uso de nutrición enteral en pacientes con cáncer. Uno de ellos<sup>44</sup> publicado en 1984 compara la suplementación enteral *versus* no soporte nutricional especializado en pacientes con cáncer gastrointestinal. Los pacientes del grupo tratado mejoran tanto el apetito como la ingesta de nutrientes (sin que los autores aporten datos cuantitativos) lo que se acompaña de aumentos significativos del peso corporal. La respuesta subjetiva y objetiva al tratamiento con radioterapia es mejor sin que los autores aporten datos estadístico de la misma, y las cifras de mortalidad tienden a disminuir (21% frente a 39%). Los otros dos estudios aleatorios<sup>45,46</sup> son del mismo grupo de autores. Comparan en pacientes con cáncer de cabeza y cuello el uso de suplementación enteral en el periodo pre y postoperatorio (grupos 1 y 2) o sólo en el postoperatorio (grupo 3), y además utiliza una fórmula estándar (grupos 1 y 3) *versus* una fórmula enriquecida con arginina (grupo 2). En el primer estudio analizan calidad de vida. Si bien la suplementación enteral comportó mejoría en la calidad de vida en el periodo pre operatorio, no se observaron modificaciones en el postoperatorio. En el segundo estudio no se observan diferencias significativas entre los pacientes que reciben nutrición en el pre y postoperatorio. Los pacientes tratados con la fórmula enriquecida en arginina tienden a presentar supervivencias más prolongadas, y mejoran algunos parámetros de la función inmunológica. Del análisis de los datos existentes, Stratton y cols. concluyen que el uso de la suplementación enteral en los pacientes con cáncer comporta incrementos en la

ingesta total de nutrientes; puede ayudar a ganar peso o, reducir la pérdida del mismo, y puede comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica pero se requieren estudios aleatorios más amplios de pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos anti-neoplásicos.

### Revisión especial de los suplementos enriquecidos en ácidos grasos de la serie omega-3

En el paciente neoplásico no siempre el incremento del aporte de energía es capaz de revertir el proceso catabólico existente. Es por ello que se buscan nuevas alternativas para combatir este síndrome. El ácido eicosapentaenoico (EPA) es un ácido graso poliinsaturado de la familia omega-3, abundante en los aceites de pescado, que puede contribuir a normalizar algunas de las alteraciones metabólicas observadas en la patogenia de la anorexia-caquexia del paciente neoplásico. A nivel experimental, el EPA inhibe el crecimiento del tumor en ratas, tiene un efecto protector sobre el desarrollo y la progresión de distintos modelos tumorales y actúa como un agente contra-regulador de los mediadores de la caquexia, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, factor inductor de la proteólisis y factores de movilización de lípidos<sup>47,48</sup>. En animales de experimentación, el pre tratamiento con 0,5 g/kg de EPA consigue abolir los efectos caquéticos del factor inductor de la proteólisis y eliminar la pérdida de peso<sup>49,50</sup>. No obstante se ha sugerido que por sus efectos inmunosupresores el EPA podría, en determinadas circunstancias, ser perjudicial. En animales se ha demostrado que la administración de EPA, más que producir una inmunosupresión generalizada, modularía la respuesta del sistema inmune. Tendría efectos benefi-

ciosos en condiciones de inflamación sin producir efectos nocivos en la respuesta antigénica específica<sup>51</sup>.

### Administración de EPA en forma de cápsulas

Un mismo grupo de autores estudian los efectos de la administración de cápsulas de gelatina conteniendo aceite de pescado en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. Observan, un aumento de peso y una reducción en la producción de proteínas de fase aguda<sup>52</sup>, una reducción significativa en las concentraciones séricas de proteína C reactiva y en la producción de IL-6 y TNF<sup>53</sup>; y un aumento de peso confirmando que el EPA podía atenuar la pérdida de peso asociada a la anorexia-caquexia el cáncer<sup>54</sup>. Por su parte, Bruera y cols en un estudio aleatorio y doble ciego realizado en 60 pacientes con cáncer avanzado no encuentran mejora significativa ni en el apetito, ni en el estado de nutrición ni en la función física después de la administración durante 2 semanas de 1,8 g/d de EPA y 1,2 g/d de DHA en relación al grupo que recibe placebo<sup>55</sup>.

Estudios posteriores analizan la tolerancia de dosis superiores de EPA. Con dosis de 18 g/d, la sensación de plenitud, o el dolor abdominal, esteatorrea y náuseas, si se presentaron, pudieron ser controlados con reducción de las dosis o administración de enzimas pancreáticos<sup>56</sup>. Burns y cols. en un ensayo clínico en fase I en 22 pacientes con cáncer no tributarios de tratamiento curativo con pérdida de peso, concluyen que se toleran dosis de 0,3 g/kg/d, con sólo efectos secundarios menores<sup>57</sup>. Los mismos autores publican en 2004 los resultados sobre la evolución del peso y la calidad de vida en 43 pacientes neoplásicos con caquexia que

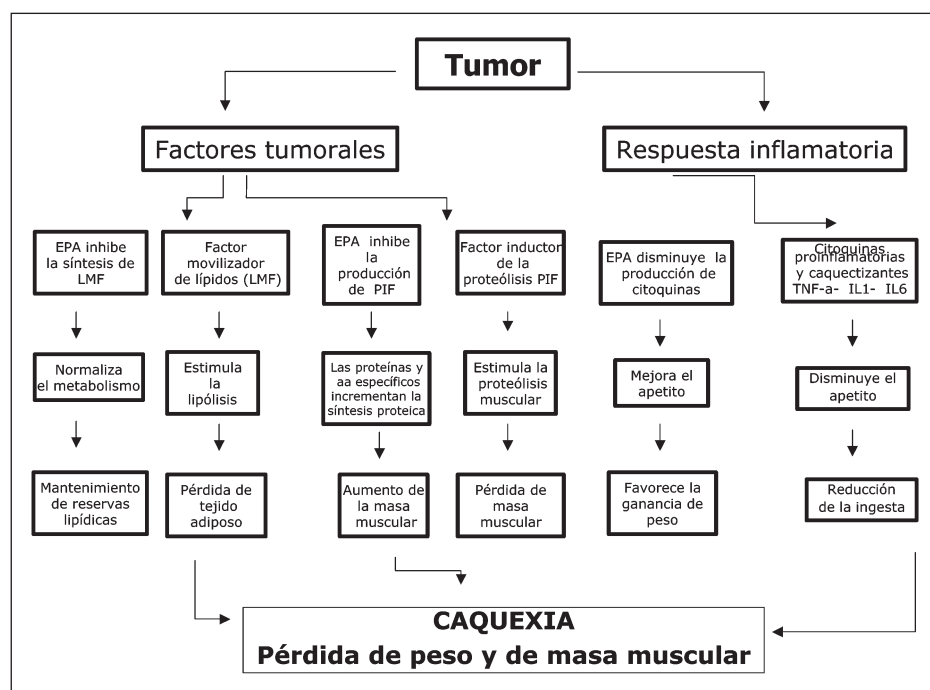


Fig. 1.—Esquema de actuación de los suplementos específicos para caquexia neoplásica.

reciben también altas dosis de ácidos grasos omega 3. Los pacientes respondieron con ganancia de peso. La ganancia de peso se acompañó de mejor calidad de vida. Los pacientes que no aumentaron de peso fueron los que no toleraron las dosis prescritas<sup>58</sup>. Por su parte, Takatsuka y cols., estudian aleatoriamente en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, los efectos de 1,8 g/d de EPA (n = 7) *versus* no tratamiento (n = 9) desde el día 21 antes del trasplante al día 180. La administración de EPA redujo las complicaciones (enfermedad injerto frente al huésped, microangiopatía trombótica, infección por citomegalo virus, insuficiencia respiratoria y disfunción del sistema nervioso central) asociadas al trasplante de médula ósea. Se observó además que este tratamiento comportó mayores supervivencias<sup>59,60</sup>.

#### *Estudios no aleatorios con suplementos nutritivos enriquecidos en EPA*

En teoría pues, si con EPA conseguimos inhibir, en parte, alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad neoplásica, la administración conjunta de este ácido graso con aportes calóricos puede potencialmente conseguir incrementar el tejido magro de estos pacientes lo que revertirá, sin duda, en mejorar su calidad de vida.

Diversos estudios se han realizado sobre el efecto de la suplementación dietética con omega-3 en pacientes con cáncer. La mayoría de trabajos publicados no son aleatorios, son de un mismo grupo y están realizados en pacientes con cáncer de páncreas no reseable. Así, estudian los resultados de 20 pacientes que habían perdido una media de 2,9 kg de peso por mes y que debían tomar un suplemento nutricional enriquecido con EPA. Después de la administración del suplemento nutritivo enriquecido en EPA, los pacientes incrementaron la ingesta en unas 400 kcal/d y ganaron peso a las 3 semanas (1 kg) y a las 7 semanas (2 kg), mejorando no sólo el apetito sino también su bienestar medido mediante el Índice de Karnofsky<sup>61</sup>. En una serie de 18 pacientes que recibieron un suplemento nutritivo enriquecido con EPA, frente a otra serie de 18 pacientes que recibieron sólo medidas de soporte y 6 individuos sanos que fueron utilizados como controles, observan que básicamente, los pacientes con cáncer de páncreas presentaban disminuidos los valores de albúmina, transferrina y prealbúmina y elevados los de fibrinógeno, haptoglobina, alfa-1 glicoproteína ácida, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina y proteína C reactiva. A las 4 semanas, el grupo que recibió el suplemento sólo se incrementaron los valores de transferrina, mientras que en el grupo no tratado siguieron disminuyendo los valores de albúmina, transferrina y prealbúmina y aumentando los de proteína C reactiva<sup>62</sup>. En 16 pacientes y 6 controles sanos, los autores evalúan el gasto energético en reposo por calorimetría indirecta y la composición corporal por impedancia bioeléctrica en ayuno y en alimentación

basalmente y a las 3 semanas de suplementación nutricional enriquecida con EPA. Los datos obtenidos sugieren que la administración de EPA comporta una tendencia a la normalización de la respuesta metabólica de estos pacientes neoplásicos<sup>63</sup>. En el mismo tipo de pacientes, también demuestran que el anabolismo observado con la administración de suplementos nutritivos enriquecidos con EPA se asocia a un descenso significativo de la producción de IL-6 en mononucleares en sangre periférica, un aumento en las concentraciones séricas de insulina, una caída en la relación cortisol/insulina y un descenso en la proporción de pacientes que excretan factor inductor de proteólisis (PIF)<sup>64</sup>. Finalmente, demuestran que la cinética de las proteínas hepáticas (albúmina y fibrinógeno) puede ser en parte modulada por un suplemento nutritivo enriquecido en ácidos grasos n-3<sup>65</sup>. Se han publicado además casos aislados, que demuestran resultados positivos en las ingestas, evolución del peso corporal y de la calidad de vida en 8 pacientes con cáncer caquexia que recibían consejos dietéticos y suplementos nutritivos enriquecidos en EPA<sup>66</sup>.

#### *Estudios aleatorios con suplementos nutritivos enriquecidos en EPA*

Existen tres estudios aleatorios publicados con el uso de suplementos nutritivos enriquecidos con EPA en pacientes neoplásicos con anorexia-caquexia. Uno de ellos es el publicado por Gogos y cols. que estudian aleatoriamente los efectos de la suplementación con fish oil más vitamina E *versus* placebo en 60 pacientes con tumores sólidos (de mama, gastrointestinales, de pulmón, de hígado, etc.). El subgrupo de paciente con desnutrición que recibe fish-oil responde con un efecto inmunomodulador (reflejado en la relación T-helper/T-suppressor). Si bien no se observaron diferencias en la producción de citoquinas, la supervivencia se prolongó en el grupo estudio<sup>67</sup>. Los otros dos trabajos están realizados por el mismo grupo de Edimburgo en pacientes con cáncer de páncreas no reseable. Uno de ellos, publicado en 2003 es un estudio aleatorio y doble ciego en el que los enfermos reciben suplementación nutricional concentrada y enriquecida con EPA y antioxidantes o un suplemento estándar isocalórico e isonitrogenado. El análisis por intención de tratar no muestra ventajas terapéuticas del suplemento estudio. Sin embargo, el análisis en función de la respuesta a la dosis recibida sugiere que si se toma el suplemento estudio en cantidad suficiente comporta una ganancia neta de peso, masa magra y mejora en la calidad de vida<sup>68</sup>. El otro estudio publicado en 2004 muestra los resultados del gasto energético en reposo y la actividad física en estos pacientes analizados basalmente y después de recibir durante 8 semanas, de manera aleatoria, suplemento nutricional enriquecido o no con EPA. Los datos analizados sugieren que el suplemento con EPA comporta un incremento de los niveles de actividad física<sup>69</sup>.

A pesar de la poca disponibilidad de datos, los resultados existentes con el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con EPA son muy prometedores. Con dosis mínimas de 2 g de EPA adicionados a los suplementos nutricionales además de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades energéticas del huésped y del tumor, se contribuye a revertir las anomalías metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. Ello permite vislumbrar la posibilidad de frenar este proceso devastador de los tejidos que se observa en los pacientes neoplásicos que presentan anorexia-caquexia.

Recientemente ha sido publicado una revisión sistemática para evaluar la eficacia y los potenciales efectos positivos de la administración de soporte nutricional oral o nutrición enteral en pacientes con cáncer. Para cada modalidad de tratamiento, quimio o radioterapia, cirugía o cuidados paliativos, se comparó soporte nutricional frente a cuidados habituales; suplementación con EPA frente a no suplementación o suplementación con fórmula estándar, y nutrición enteral frente a nutrición parenteral. Los autores concluyen que en pacientes sometidos a radioterapia, los suplementos orales aumentan significativamente la ingesta dietética en comparación con los cuidados habituales. En pacientes tratados quirúrgicamente, la nutrición enteral comporta estancias hospitalarias más cortas y menor incidencia de complicaciones frente a la nutrición parenteral. No se observaron diferencias en la mortalidad con los suplementos nutritivos orales o la nutrición enteral frente a los cuidados habituales ni en pacientes con quimio o radioterapia o con cirugía. La suplementación con cápsulas de EPA comportó mejoras en la supervivencia, en las complicaciones y en marcadores de la inflamación en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. En pacientes paliativos, la suplementación nutricional enriquecida en EPA o las cápsulas de EPA mostraron efectos positivos inconsistentes sobre la supervivencia y la calidad de vida. Finalmente, la nutrición enteral enriquecida en EPA no comportó beneficios en pacientes tratados quirúrgicamente<sup>70</sup>.

## Conclusiones

El objetivo primordial del tratamiento nutricional de los pacientes neoplásicos con anorexia-caquexia consiste en promocionar la síntesis de proteínas musculares sin ejercer efectos positivos sobre el crecimiento del tumor. Hasta el momento actual, no se han obtenido resultados claramente positivos con el tratamiento nutricional en los pacientes neoplásicos. Ello, en parte, es debido a que en general se actúa desde el punto de vista nutricional cuando la pérdida de peso del paciente ya es importante; a que los estudios realizados suelen englobar pacientes muy poco homogéneos tanto en la evolución de la enfermedad neoplásica como en el estado de nutrición de los mismos; pero también, porque no parece que el soporte nutricional convencional

pueda revertir los casos de anorexia-caquexia bien establecidos.

Sin embargo, aunque la información disponible no es concluyente, parece que la suplementación nutricional para compensar el papel competidor de las células tumorales frente a las no tumorales en la captación tanto de glucosa como de aminoácidos así como la utilización de nutrientes específicos que contribuyan a modular la respuesta metabólica ligada a la caquexia neoplásica puede comportar efectos beneficiosos para estos pacientes. La idea sería no sólo aportar los macro y micronutrientes necesarios para cubrir tanto los requerimientos del paciente neoplásico como las necesidades de energía y proteínas consumidas a nivel tumoral, sino además administrar aquellos nutrientes específicos que reviertan la caquexia, más concretamente que estimulen la síntesis de proteínas, reduzcan el catabolismo proteico y ayuden a la movilización lipídica. Si bien hasta ahora, la mayoría de estudios se han realizado con los ácidos grasos omega-3, existen una serie de sustratos tales como determinados aminoácidos (ramificados, leucina, arginina, metionina), o microelementos (vitaminas E y C) que deberán ser estudiados por su posible papel beneficioso en estos pacientes.

## Referencias

1. DeWys WD: Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: incidence, severity and significance. *Clin Oncol* 1986; 5:251-257.
2. Collins MM, Wight RG, Partridge G: Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. *Ann Roy Coll Surg* 1999; 81:376-381.
3. Lees J: Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology Centre. *Eur J Cancer Care* 1999; 8:133-136.
4. Daly JM, Fry WA, Little AG y cols.: Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons' Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surgeons* 2000; 190:562-573.
5. Beaver ME, Matheny KR, Roberts DB, Myers JN: Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryng Head Neck* 2001; 125:645-648.
6. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K: Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected patients. *Int J Cancer* 2001; 93:380-383.
7. Inagaki J, Rodríguez V, Bodey GP: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33:568-573.
8. DeWys WD, Begg C, Lavin PT y cols.: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
9. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE: Protein-calorie malnutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68:683-689.
10. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34:503-509.
11. Jago RT, Goodship THJ, Gibson GJ: The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:936-943.
12. Evans WK, Makuch R, Clamon GH y cols.: Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45:3347-3353.
13. Wallengren O, Lindholm K, Bosaeus I: Diet energy density and energy intake in palliative care cancer patients. *Clin Nutr* 2005; 24:266-273.



14. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ: Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem & Cell Biol* 2005; 37:1084-1104.
15. Cangiano C, Laviano A, Seguid MM y cols.: Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:550-552.
16. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
17. Stratton RJ, Green CJ, Elia M: Disease-related malnutrition: an Evidence-based approach to treatment. CABI Publishing, 2003. Wallingford. Oxon OX10 8DE. UK.
18. Bounous G, Gentile JM, Hugon J: Elemental diet in the management of the intestinal lesion produced by 5-fluorouracil in man. *Canadian J Surg* 1971; 14:312-324.
19. Haffjee AA, and Angorn IB: Oral alimentation following intubation for esophageal carcinoma. *Ann Surg* 1977; 186:759-761.
20. Cohn SH, Vartsky D, Vaswani AN y cols.: Changes in body composition of cancer patients following combined nutritional support. *Nutrition and Cancer* 1982; 4:107-119.
21. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH: The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:80-86.
22. Rickard KA, Detamore CM, Coates TD y cols.: Effect of nutrition staning on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52:587-598.
23. Bounous G, Tahan W, Shuster J y cols.: The use of an elemental diet during abdominal radiation. *Clin Res* 1973; 21:1066.
24. Crossland SG and Higgins GC: Nutritional supplement in head and neck radiation therapy. *JPEN* 1977; 1:27A.
25. Baker F, Vitale J, Elkort R, Vavrousek-Jakuba E, Cordano A: Nutritional Enteral support of breast cancer patients. *JPEN* 1977; 1:18A.
26. Wallner PE, Endersbe LA, Marlin RL: Nutritional supplementation in two high-risk cancer population. *Current Therapeutic Res* 1990; 47:924-932.
27. Ovesen L, Allingstrup L: Different quantities of two commercial liquid diets consumed by weight-losing cancer patients. *JPEN* 1992; 16:275-278.
28. McCarter MD, Gentilini OD, Gómez ME, Daly JM: Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *JPEN* 1998; 22:206-211.
29. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
30. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clinical Science* 2000; 98:389-399.
31. Bounous G, Le Bel E, Shuster J, Gold P, Tahan WT, Bastin E: Dietary protection during radiation therapy. *Strahlentherapie* 1975; 149:476-483.
32. Douglass HO, Milliron S, Nava H, Eriksson B, Thomas P, Novick A, Douglas Holyoke E: Elemental diet as an adjuvant for patients with locally advanced gastrointestinal cancer receiving radiation therapy: a prospectively randomized study. *JPEN* 1978; 2:682-686.
33. Brown MS, Buchanan RB, Karran SJ: Clinical observations on the effects of elemental diet supplementation during irradiation. *Clinical Radiology* 1980; 31:19-20.
34. Foster KJ, Brown MS, Alberti KGMM y cols.: The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clinical Radiology* 1980; 31:13-17.
35. Elkort RJ, Baker FL, Vitale JJ, Cordano A: Long-term nutritional support as an adjunct to chemotherapy for breast cancer. *JPEN* 1981; 5:385-390.
36. Evans WK, Nixon DW, Daly JM y cols.: A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:113-124.
37. Flynn MB and Leighty FF: Preoperative outpatient nutritional support of patients with squamous cancer of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1987; 154:359-362.
38. Arnold C and Richter M: The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 16:1595-1599.
39. Nayel H, El-Ghoneimy E, El-Haddad S: Impacto f nutricional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992; 8:13-18.
40. Haffjee AA, Angorn IB: Nutritional status and the non-specific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 189:475-479.
41. Lipschitz DA, Mitchell CO: Enteral hyperalimentation and hematopoietic toxicity caused by chemotherapy of small cell lung cancer. *JPEN* 1980; 4:593.
42. De Vries EGE, Mulder NH, Houwen B, De Vries-Hospers HG: Enteral nutrition by nasogastric tube in adult patients treated with intensive chemotherapy for acute leukaemia. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1490-1496.
43. Bruning PF, Halling A, Hilgers FJM y cols.: Postoperative nasogastric tube feeding in patients with head and neck cancer: a prospective assessment of nutritional status and well-being. *Eur J Cancer and Clin Oncol* 1988; 24:181-188.
44. Tandon SP, Gupta SC, Sinha SN, Naithani YP: Nutricional support as an adjunct therapy of advanced cancer patients. *Indian J Med Res* 1984; 80:180-188.
45. Van Bokhorst-De Van der Schueren MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, Van Leeuwen PAM: Perioperative enteral nutrition an quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19:437-444.
46. Van Bokhorst-De Van der Schueren MA, Quak JJ, Von Blomberg-Van der Flier BM y cols.: Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:323-332.
47. Karmali RA: Historical perspective and potential use of n-3 fatty acids in therapy of cancer cachexia. *Nutrition* 1996; 12:S2-S4.
48. Tisdale MJ: Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer. *Nutrition* 1996; 12:S31-S33.
49. Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ: Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res* 1991; 51:6089-6093.
50. Hussey HJ, Tisdale MJ: Effect of a cachectic factor on carbohydrate metabolism and attenuation by eicosapentaenoic acid. *Br J Cancer* 1999; 80:1231-1235.
51. Barber MD, Fearon KCH, Ross JA: Eicosapentaenoic acid modulates the immune response but has no effect on a mimic of antigen-specific responses. *Nutrition* 2005; 21:588-593.
52. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS y cols.: The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996; 12:S27-S30.
53. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA: Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.
54. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KCH: Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36:177-184.
55. Buera E, Strasser F, Plamer JL y cols.: Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a Double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21:129-134.
56. Barber MD, Fearon KCH: Tolerante and incorporation of a high-dose eicosapentaenoic acid diester emulsion by patients with pancreatic cancer cachexia. *Lipids* 2001; 36:347-351.

57. Burns CP, Halaba S, Clamon GH y cols.: Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leucemia group B study 9473. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3942-3947.
58. Burns CP, Halaba S, Clamon G y cols.: Phase II study of high dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004; 101:370-378.
59. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N y cols.: Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28:769-774.
60. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N y cols.: Oral eicosapentaenoic acid for acute colonic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Drugs Exptl Clin Res* 2002; 28:121-125.
61. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC: The effects of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:80-86.
62. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progresión of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
63. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000; 98:389-399.
64. Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA: Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutrition and Cancer* 2001; 40:118-124.
65. Barber MD, Preston T, McMillan DC, Slaters C, Ross JA, Fearon KCH: Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. *Clin Sci* 2004; 106:359-364.
66. Bauer JD, Capra S: Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy- a pilot study. *Supportive Care Cancer* 2005; 13:270-274.
67. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentos F: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalizad malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.
68. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW y cols.: Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-1486.
69. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH: Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90:996-1002.
70. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Garvey J y cols.: Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5-23.