

Suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con cáncer colorrectal

Omega-3 fatty acid supplementation in patients with colorectal cancer

Andrea Windmueller

Nutricionista clínica especialista en nutrición oncológica. Clínica Aliada.

E-mail: a_windmueller@hotmail.com

Capacidades adquiridas: Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- Describir el impacto del cáncer sobre el estado nutricional de los pacientes oncológicos con neoplasia colorrectal.
- Comprender los efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre la inflamación generada por el cáncer.
- Conocer los beneficios de la suplementación de los ácidos grasos omega 3 en pacientes con cáncer colorrectal.

Resumen

Los tratamientos oncológicos como la cirugía y/o quimioterapia afectan el estado nutricional de los pacientes, debido a las posibles complicaciones posoperatorias que se pueden presentar, la inflamación que generan y la pérdida de peso a consecuencia de una menor ingesta. La suplementación con EPA y DHA ha mostrado tener efectos favorables en el tratamiento de enfermedades que cursan con un proceso inflamatorio de base. El objetivo de la presente revisión fue analizar qué dice la información disponible al respecto.

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

ABSTRACT

Cancer treatments such as surgery and/or chemotherapy affect the nutritional status of patients, due to the possible postoperative complications that may occur, the inflammation they generate and weight loss as a result of a lower intake. Supplementation with EPA and DHA has been shown to have favorable effects in the treatment of diseases that have a basic inflammatory process. The objective of this review was to analyze what the available information says in this regard.

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

Introducción

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

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

Hay que destacar que la malnutrición no solo se debe a una menor ingesta de alimentos, sino también a un mayor requerimiento de energía y de proteína a consecuencia de una inflamación sistémica. El tumor libera factores inflamatorios que afectan la función del cerebro, el hígado,

los músculos y las grasas como el TNF- α , IL-1y IL-6. Las señales de apetito están alteradas causando anorexia que resulta en una menor ingesta y lleva a la pérdida de peso. A nivel muscular se produce un desequilibrio anabólico/catabólico que lleva a la reducción de la masa muscular y de la fuerza. Estos cambios metabólicos aumentan la fatiga y podrían producir una pérdida de la capacidad funcional. Precisamente la caquexia oncológica caracterizada por la pérdida involuntaria de peso con pérdida continua de masa muscular esquelética con o sin pérdida de masa grasa, acentúan el deterioro funcional. A medida que la población es más longeva, el número de adultos mayores con cáncer aumenta. La mayoría de los casos de pacientes con neoplasia colorrectal se encuentra en las personas mayores de 70 años. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia (4,6,7,8).

Por lo expuesto, el objetivo de la presente revisión fue analizar qué dice la información científica disponible sobre el impacto de la suplementación de EPA y DHA sobre el cáncer colorrectal.

2. Estado nutricional y cáncer colorrectal

El estado nutricional de estos pacientes no solo se ve afectado por la neoplasia sino también por los tratamientos como la cirugía, quimioterapia y radioterapia que pueden generar más inflamación. La disminución de la masa muscular ya sea por la caquexia oncológica y/o la sarcopenia por la edad se ha encontrado que está asociada con un aumento de la toxicidad y la mortalidad relacionadas con la quimioterapia en pacientes con cáncer de colon en estadios avanzados sometidos a quimioterapia adyuvante después de una cirugía curativa. Esto se debe a que las citocinas proinflamatorias producidas por el tumor incrementan la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado en detrimento de proteínas detoxificantes, lo que lleva a una menor eliminación del fármaco y provoca el riesgo de toxicidad de los agentes anticancerosos (4,7). Jung et al., analizaron el efecto de la reducción de la masa muscular

sobre algunos desenlaces clínicos como tolerancia a la quimioterapia y la supervivencia de los pacientes con CCR. Para ello examinaron los datos de 229 pacientes con cáncer de colon en estadio III que recibieron quimioterapia adyuvante con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. Los resultados arrojaron que la reducción de la masa muscular se asoció con un mayor riesgo de toxicidad de grado 3-4, tomando como referencia la escala CTC-NCI empleada para clasificar los efectos secundarios indeseables de la quimioterapia; en esta escala, cero representa "no toxicidad" y 4 el grado más severo de toxicidad, además, la caída de la masa muscular generó un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de colon en estadio III (9).

Un estudio analizó la ingesta alimentaria, medidas antropométricas, pruebas bioquímicas, riesgo de desnutrición, caquexia y composición corporal con la ayuda de imágenes de tomografía computarizada en 77 pacientes con carcinoma colorrectal estadio IV de Canadá y Noruega. Se encontró que entre el 22% y el 55% de los pacientes presentaban caquexia. Además, se detectó que 34% tenían desnutrición, 39% eran sarcopénicos y 42% estaban en riesgo nutricional. La caquexia y la desnutrición siguieron siendo predictores significativos de desenlaces como supervivencia inclusive después de los ajustes por país, sexo y edad (6). Asimismo, Margandant et al., examinaron el valor pronóstico de la densidad muscular como predictor de complicaciones postoperatorias en pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. En este estudio que incluyó a 373 pacientes se encontró una relación significativa entre una densidad muscular baja y complicaciones postoperatorias como fuga anastomótica en pacientes con una anastomosis primaria (7). La sarcopenia que se mide con la ayuda de tres parámetros: fuerza muscular, cantidad de músculo y rendimiento físico, en pacientes con cáncer colorrectal oscila entre el 12% y el 60% según Vergara-Fernández et al (10). Igualmente, el meta-análisis realizado por Sun y colegas que incluyó 12 estudios con 5337 pacientes encontró que los pacientes con CCR que presentaban sarcopenia tuvieron estancias

hospitalarias más largas, mayor incidencia de morbilidad postoperatoria, así como una mayor mortalidad. La sarcopenia se asoció significativamente con una menor supervivencia en general, una disminución de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica para pacientes con CCR no metastásico (1). De modo similar un estudio observacional que incluyó a 3262 mujeres y hombres del norte de California diagnosticados con cáncer colorrectal en estadios I a III, encontró que aquellos con densidad del músculo esquelético baja tenían riesgos elevados de mortalidad general y específica de la enfermedad, independientemente de la masa muscular o la adiposidad (12).

3. EPA y DHA en el tratamiento del cáncer colorrectal

Al mejorar el estado nutricional también se puede mejorar la tolerancia y adherencia a los tratamientos oncológicos, los desenlaces clínicos y la calidad de vida del paciente. Es por eso que se ha buscado una terapia adyuvante con lípidos omega 3. Especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) obtenidos del aceite de pescado han mostrado tener efectos beneficios sobre el estado nutricional ya que mejoran el apetito, evitan la pérdida de peso y se están investigando como estrategia para revertir la caquexia oncológica. Se busca una mejora en el estado inflamatorio y la modulación de la homeostasis muscular. Cuando el EPA y el DHA se incorporan a la membrana celular modifican la síntesis de prostaglandinas y producen mediadores pro-resolutivos, promoviendo la acción antiinflamatoria y la inhibición de las vías catabólicas (13,14).

Debido a la presencia de inflamación y la magnitud de las respuestas inflamatorias sistémicas, el cáncer puede llevar a un deterioro progresivo del estado nutricional. El estudio de Silva Jde A y colegas tuvo como objetivo analizar si la suplementación con aceite de pescado en pacientes con cáncer colorrectal

que reciben quimioterapia tiene un impacto sobre los marcadores de inflamación y/o el estado nutricional. Para ello se separaron a los 23 participantes en dos grupos al azar. El grupo suplementado recibió 2 g de aceite de pescado (4 cápsulas que contenían un total de 600 mg de EPA + DHA) al día durante 9 semanas empezando el primer día de quimioterapia. Las mediciones del estado nutricional y de los marcadores inflamatorios se realizaron al comienzo de la suplementación y después de las 9 semanas. La comparación de los valores entre el grupo suplementado y el control después de este periodo mostró que el único marcador que presentó niveles menores fue la proteína C-reactiva, pero con una asociación estadística límite ($P = 0,09$). Cuando se comparan los valores entre los grupos según el final menos el comienzo de la suplementación, se evidencia una reducción del peso y el IMC en el grupo control ($P = 0,01$ y $P = 0,03$, respectivamente). En cambio, estos indicadores no variaron en el grupo de suplementados entre el comienzo y el final de la suplementación. Sin embargo, en el grupo que recibió el aceite de pescado se redujo el nivel de proteína C-reactiva más no en el grupo control con una diferencia marginal ($P = 0,06$). La suplementación con EPA y DHA tuvo un efecto positivo sobre la relación PCR/albúmina entre los dos grupos entre el inicio del estudio y después de las 9 semanas de quimioterapia. La diferencia entre los valores de la relación PCR/albúmina entre el grupo suplementado y el control después del periodo de tratamiento mostró una asociación límite ($P = 0,09$). El cambio en el grupo de intervención fue estadísticamente significativo ($P = 0,05$), mientras que en el grupo control no hubo cambio entre el valor inicial y el final ($P = 0,58$). En el grupo suplementado se evidenció una mejora en el grado de riesgo de complicación o muerte: un aumento del 10% al 20% en el número de pacientes sin riesgo y una reducción del 27.4% al 10% en el grupo de mayor riesgo. En el grupo control, los sujetos sin riesgo disminuyeron del 25% al 12.5%, mientras que el mayor riesgo de complicaciones o muerte aumentó del 41.7% al 62%. Los resultados encontrados se consideran desenlaces clínicamente relevantes (15).

Por el contrario, el grupo de investigadores liderado por De Quadros Camargo evaluaron los efectos de la suplementación con aceite de pescado en 30 individuos con CCR durante las primeras 9 semanas de su tratamiento con quimioterapia. El grupo suplementado recibió 0,6 g de EPA y DHA al día mientras que el grupo control no recibió ni placebo. Los participantes que recibieron la suplementación con el aceite de pescado presentaron valores menores de antígeno carcinoembrionario (CEA) después de la quimioterapia y el tiempo hasta la progresión del tumor fue más largo (16).

Por tales motivos, el objetivo de la presente revisión crítica fue analizar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 de origen marino sobre indicadores nutricionales y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal.

Sorensen et al (17) desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado en el hospital universitario de Aalborg Dinamarca entre el 2007 y 2010. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 de origen marino sobre los resultados perioperatorios (menor número de complicaciones y menor riesgo de recurrencia) y la supervivencia en pacientes programados para resección electiva de cáncer colorrectal. Se incluyeron 148 pacientes en el estudio, pero se analizaron solo 125 ya que 23 pacientes fueron excluidos por rechazo del paciente a la participación, muerte postoperatoria, por inconvenientes logísticos o por no ser sometidos a una resección estándar de cáncer colorrectal. Se asignaron al azar 65 pacientes al grupo de intervención y 60 pacientes al grupo control. Ambos grupos recibieron un suplemento nutricional oral 2 veces al día (200 ml por la mañana y por la tarde) 7 días antes y 7 días después de la cirugía. Los suplementos nutricionales orales proporcionaban la misma cantidad de proteínas, carbohidratos, grasas totales, así como vitaminas y minerales y eran idénticos en apariencia y sabor, pero la composición de ácidos grasos era diferente ya que la bebida del grupo de intervención contenía aceite de pescado. Los participantes del grupo de intervención recibieron 2 g de EPA

+ 1 g de DHA al día, mientras que los del grupo control no se les proporcionó ácidos grasos omega-3 de cadena larga. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los resultados clínicos como complicaciones infecciosas ($P = 0.853$) o complicaciones no infecciosas ($P = 0.544$), necesidad de cuidados intensivos, reingresos y estancia hospitalaria ($P = 0.807$) (17).

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

En el artículo de Sorensen et al., también analizaron se analizó a un subgrupo de 22 pacientes que después de la cirugía de CCR recibió quimioterapia adyuvante, ya sea en monoterapia con 5-FU (5 pacientes) o como tratamiento combinado (17) con ácido fólico, 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX). No se encontró

una interacción significativa entre la suplementación con ácidos grasos omega 3 y la quimioterapia adyuvante. El tiempo de suplementación de 7 días después de la cirugía podría explicar la ausencia de efecto durante la quimioterapia adyuvante debido a que por lo general ésta inicia mucho después de este tiempo (17).

Por otro lado, el ensayo clínico aleatorizado prospectivo y controlado de Mocellin y col., llevado a cabo en el centro de investigaciones oncológicas de Florianópolis en Brasil evaluó la suplementación de aceite de pescado en 11 pacientes con CCR en quimioterapia. Los fármacos quimioterapéuticos utilizados solos o combinados fueron xeloda, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. El grupo suplementado ($n = 6$) recibió 2 g de aceite de pescado (360 mg de EPA y 240 mg de DHA) en forma de 4 cápsulas de 500 mg al día mientras que el grupo control ($n = 5$) recibió cápsulas con el placebo durante 9 semanas desde el primer día de quimioterapia con el objetivo de comprobar si se producía una alteración en la producción de marcadores inflamatorios, el perfil de ácidos grasos plasmáticos y el estado nutricional en pacientes con cáncer colorrectal. Los valores plasmáticos de citoquinas (TNF- α , IL-1b, IL-10 e IL-17A) y el balance pro/antiinflamatorio (relación IL-1b y TNF- α /IL-10) no mostraron cambios significativos entre el comienzo y el final del estudio y entre grupos. La albúmina sérica tampoco mostró diferencias a pesar de que sus valores disminuyeron en el grupo control al final del estudio ($P = 0,051$). En cambio, la proteína C-reactiva (PCR) y la relación PCR/albúmina sí evidenciaron cambios reduciendo significativamente sus valores en el grupo suplementado ($P < 0.05$). Paralelamente los niveles plasmáticos de EPA y DHA aumentaron 1.8 y 1.4 veces respectivamente entre el inicio y después de la semana 9 mostrando una diferencia significativa ($P < 0.05$). De modo similar el ácido araquidónico (ARA) redujo significativamente su concentración (de 29,4 a 17,41%) entre la medición antes de la suplementación y al final de las 9 semanas ($P = 0.028$). La suplementación con ácidos grasos de cadena larga omega-3 también mostraron un efecto positivo sobre el peso corporal de los

pacientes suplementados quienes ganaron 1.2 kg (mediana) mientras que los pacientes del grupo que recibió el placebo perdieron 0.5 kg (mediana) durante las 9 semanas ($P = 0.72$) (19).

Las diferencias en los resultados de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con cáncer colorrectal se puede deber a la diferencia en la dosis y el tiempo de suplementación. Si bien Sorensen et al utilizaron una dosis bastante alta de omega-3 (2 g de EPA y 1 g de DHA al día), el tiempo de suplementación de 7 días antes y 7 días después de la cirugía fue mucho más corto que el tiempo de suplementación que empleó el grupo de investigación liderado por Mocellin. Ellos suplementaron una dosis menor de EPA (360 mg) y DHA (240 mg) al día, pero por 9 semanas alcanzando mejores beneficios descritos más arriba (17,19). Tal parece que se necesita alcanzar un mínimo de tiempo para que la suplementación tenga el efecto esperado. Posiblemente, otra variable que influya en los resultados sea la ingesta habitual y/o los niveles de los ácidos grasos omega-3 en el organismo de los pacientes.

4. Forma farmacéutica e impacto de la suplementación

Conviene distinguir la forma de administración de los ácidos grasos de cadena larga omega-3, especialmente el EPA y DHA. Éstos son obtenidos de pescados de carne oscura o "azules" y su aceite representa la principal fuente. Sin embargo, el aceite de pescado es altamente inestable y se oxida por efecto de la luz, temperatura y presencia de metales entre otros factores, así como su sabor y olor característico hacen que sus características organolépticas no sean bien aceptadas. Se han desarrollado procedimientos tecnológicos como la refinación y desodorización, encapsulación, microencapsulación y la obtención de nanopartículas para brindar alternativas de consumo más atractivas. La microencapsulación permite a través de la microdispersión del aceite de pescado y su retención en polímeros de maltodextrina u otros derivados del almidón crear micropartículas

que contienen hasta un 20% de aceite y de esa manera generar un polvo que puede ser agregado a productos secos como leche en polvo, sucedáneos de la leche, suplementos nutricionales y fórmulas enterales y el aceite tiene buena estabilidad cuando es reconstituido a forma líquida. Las nanopartículas con contenido de aceite de pescado que se logran utilizando la tecnología de micro coacervación permite su adición a líquidos como agua mineral o jugos claros. La microencapsulación y la nanoencapsulación presentan la desventaja que el aporte de ácidos grasos de estas tecnologías es menor (20,21).

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

encapsulado es muy similar a la biodisponibilidad de éstos en las comidas listas enriquecidas con aceite de pescado líquido y por consiguiente el polvo puede utilizarse para mejorar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 en sangre. Cabe señalar que este estudio se realizó en personas sanas que no tenían problemas digestivos o de absorción (22).

Conclusiones

Si bien los estudios revisados no muestran una ventaja estadísticamente significativa en el curso del CCR en los pacientes suplementados con w3 frente a aquellos que no recibieron suplementación, esto puede deberse a problemas relacionados con el diseño

metodológico del estudio y no necesariamente al impacto real del consumo de estos suplementos. La suplementación con EPA y DHA ha mostrado tener efectos beneficiosos a corto y largo plazo en distintas patologías con un fuerte componente inflamatorio parecido a aquel que se presenta en el cáncer. Es necesaria mayor investigación al respecto.

Recibido el 8 De Marzo del 2020

Aceptado para Publicación el 15 De Abril del 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clinical Colorectal Cancer* 2016; 15 (3):195-203.
2. Janakiram NB, Rao CV. The role of inflammation in colon cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:25-52.
3. Observatorio Global del Cáncer: Cancer Today. Lyon, Francia: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, consultado [05 de febrero de 2021].
4. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN, McMillan DC, Muscaritoli M, Ockenga J, Pirlich M, Strasser F, de van der Schueren M, Van Gossum A, Vaupel P, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017 Oct;36(5):1187-1196.
5. De Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizueta JA, Cancer E, Diz P, Donnay O, Hurtado A, Jimenez-Fonseca P, Ocon MJ. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):87-93.
6. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, Birdsell L, Falkmer U. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr*. 2013; 32 (1): 65-72.
7. Margadant CC, Bruns ERJ, Sloothaak DAM, van Duijvendijk P, van Raamt AF, van der Zaag HJ, Buskens CJ, van Munster BC, van der Zaag ES. Lower muscle density is associated with major postoperative complications in older patients after surgery for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Nov;42(11):1654-1659.
8. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Snijders C, Hulstewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH, Von Meyenfeldt MF, Beets GL, Derikx JP, Poeze M. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2015; 261(2):345-52.
9. Jung KW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, Lee KW, Duck-Woo Kim, Kang SB, Kim K, Kim CH, Kim JH. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2015 (23): 687-694.
10. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2020 Apr 6; 8(7): 1188-1202.
11. Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, Zhang Q, Zhuang Z. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018 Oct;33(10):1419-1427.
12. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, Weltzien EK, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer* 2018 Jul 15;124(14):3008-3015.
13. Raquel D. S. Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients*. 2019 May; 11(5): 945.
14. Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37(2): 545-555.

15. Silva Jde A, Trindade EB, Fabre ME, Menegotto VM, Gevaerd S, Buss Zda S, Frode TS. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutr Cancer*. 2012;64(2):267-73.
16. De Quadros Camargo C, Mocellin MC, Pastore Silva JdA, De Souza Fabre ME, Araújo Nunes E, Santos de Moraes Trindade EB. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(1):70-6.
17. Sørensen LS, Ladefoged Rasmussen S, P C Calder PC, Nytoft Yilmaz M, E Berg Schmidt E, Thorlacius-Ussing O. Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. *BJS Open*. 2020 May 11;4(4):678-684.
18. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):33-42.
19. Mocellin MC, Pastore Silva JdA, De Quadros Camargo C, De Souza Fabre ME, Gevaerd S, Naliwaiko K, Franco Moreno YM, Everson Araújo Nunes, Santos de Moraes Trindade EB. Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids*. 2013 Sep;48(9):879-88.
20. Valenzuela A, Sanhueza J. Aceites de origen marino; su importancia en la nutrición y en la ciencia de alimentos. *Rev Chil Nutr* 2009; 36 (3):246-257.
21. Valenzuela A, Valenzuela R. Ácidos grasos omega-3 en la nutrición ¿cómo aportarlos? *Rev Chil Nutr*. 2014; 41(2): 205-211.
22. Hinriksdottir HH, Jonsdottir VL, Sveinsdottir K, Martinsdottir E, Ramel A. Bioavailability of long-chain n-3 fatty acids from enriched meals and from microencapsulated powder. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Mar;69(3):344-8.