
Prevención y tratamiento de la sarcopenia inducida por el cáncer.

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor /a: Marta López Valcárcel

Director/a: Gemma Perelló Berenguer

Marzo-Julio 2019



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

© Copyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Índice

Resumen, palabras clave	5
Abstract, key words	6
Índice de abreviaturas.....	7
Índice de figuras.....	8
Índice de tablas.....	9
1. Introducción	10-14
2. Objetivos.....	15
3. Metodología.....	16-18
4. Resultados.....	19-32
5. Discusión.....	33-35
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	36-39
7. Conclusiones	40-41
8. Bibliografía.....	42-50

Resumen

La sarcopenia se define como la pérdida de masa, función y fuerza muscular, emergiendo como un factor pronóstico importante en varios tipos de cáncer.

Se ha asociado al envejecimiento, malnutrición y a las toxicidades secundarias al tratamiento oncológico. Es una condición prevalente en los pacientes oncológicos independiente del estado nutricional y del estadio de la enfermedad, que se asocia con aumento de mortalidad y pobre control de la enfermedad.

Los mecanismos moleculares relacionados con sarcopenia son la inflamación, la proteólisis, el déficit de síntesis proteica y la oxidación mitocondrial.

Cuando los omega-3 se incorporan a las membranas celulares, modifican la transducción, la síntesis de prostaglandinas y producen mediadores pro-reparación, promoviendo la acción antiinflamatoria y la inhibición de las vías catabólicas.

El β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) favorece el recambio proteico al estimular la síntesis proteica a través de la regulación de las señales anabólicas y disminuye la proteólisis inhibiendo las señales catabólicas.

El ejercicio tiene un efecto antiinflamatorio que ha demostrado contrarrestar el catabolismo muscular incrementando la síntesis proteica y reduciendo su degradación, promoviendo la mejora de la fuerza muscular, la función física y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

La nutrición y el ejercicio son medidas potencialmente aplicables para la prevención y el tratamiento de la sarcopenia relacionada con el cáncer, que se deben iniciar al diagnóstico y mantener durante y después del tratamiento.

Palabras clave

Sarcopenia, omega-3, β -hidroxi- β -metilbutirato, ejercicio, cáncer.

Abstract

Sarcopenia is defined as the loss of muscle mass, function and strength, emerging as an important prognostic factor in several types of cancer.

It has been associated with aging, malnutrition and toxicities secondary to oncological treatment. It is a prevalent condition in cancer patients regardless of the nutritional status and stage of the disease, which is associated with increased mortality and poor control of the disease.

The molecular mechanisms related to sarcopenia are inflammation, proteolysis, protein synthesis deficit and mitochondrial oxidation.

When omega-3 fatty acids are incorporated into cell membranes, they modify transduction, prostaglandin synthesis and produces pro-resolving mediators, promoting anti-inflammatory action and inhibition of the catabolic pathways.

The β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) has been shown to affect muscle protein turnover by stimulating protein synthesis via up-regulation of anabolic signaling pathways and by decreasing proteolysis via down-regulation of catabolic signaling pathways.

The exercise has an anti-inflammatory effect, that is shown to be effective at counteracting the muscle catabolism by increasing protein synthesis and reducing protein degradation, thus successfully improving muscle strength, physical function and quality of life in patients with cancer.

Nutrition and exercise are potentially applicable measures for the prevention and treatment of sarcopenia related to cancer, which should be initiated at diagnosis and maintained during and after treatment.

Key words

Sarcopenia, omega-3 fatty acids, β -hydroxy- β -methylbutyrate, exercise, cancer.

Índice de abreviaturas

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

IL: Interleucina

PI3K: Fosfo-Inositol-3-quinasa

Akt: proteína quinasa B.

m-TOR: Receptor de rapamicina de mamíferos.

FOXO: Factor de transcripción FOXO.

NFκB: Factor Nuclear kappa-B

IGF-1: Factor de crecimiento de la insulina.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

DHA: Ácido docosahexaenoico. **EPA:** Ácido eicosapentaenoico.

GH: Hormona de crecimiento.

HMB: β-hidroximetilbutirato

ESMO: European Society for Medical Oncology

Cox-2: Ciclooxygenasa-2.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.

QT: Quimioterapia.

RT: Radioterapia.

IMC: Índice de masa corporal.

CPK: Creatin-fosfo-kinasa

LDH: Lactato Deshidrogenasa.

DEXA: Densitometría.

TAC: Tomografía axial computarizada

Índice de figuras

Figura 1. El ejercicio y su efecto sobre los mecanismos moleculares de la sarcopenia.

Figura 2. Efectos específicos de omega-3 en el metabolismo proteico.

Figura 3. Modelo de crisis catabólica del desarrollo y progresión de la caquexia tumoral respecto a la pérdida de masa y función muscular.

Figura. 4. Curva de supervivencia. Administración de DHA.

Figura. 5. Curva de Supervivencia en pacientes con caquexia que reciben EPA y placebo.

Figura. 6. Mecanismos moleculares desencadenados por el ejercicio.

Figura. 7. Cambios en sarcopenia y dinapenia dependiendo del tipo de entrenamiento. RET: resistencia, AET: aeróbico, UC: no entrenamiento.

Figura. 8. Asociación entre los cambios de la sarcopenia y los cambios en la calidad de vida.

Índice de tablas

Tabla 1. Resultados de búsqueda de sarcopenia en cáncer y suplementación con omega-3.

Tabla 2. Resultados de búsqueda de sarcopenia en cáncer y suplementación con HMB.

Tabla 3. Resultados de búsqueda de sarcopenia en cáncer y ejercicio.

Tabla 4. Estudios de suplementación con omega-3 en pacientes oncológicos beneficiosos para el mantenimiento de masa muscular.

Tabla 5. Estudios de suplementación con omega-3 en pacientes oncológicos sin beneficio en masa muscular.

Tabla 6. Estudios con suplementación de HMB en pacientes oncológicos.

Tabla 7. Estudios en pacientes oncológicos con pauta de entrenamiento que mejoran la masa muscular.

Tabla 8. Estudios en pacientes oncológicos con pauta de entrenamiento que mejoran la fuerza muscular.

1. Introducción

Se puede estimar que aproximadamente el 25-30% de las muertes en el mundo desarrollado son debidas al cáncer. Los pacientes con cáncer padecen con frecuencia un deterioro de su estado nutricional, junto a una importante alteración de su composición corporal que afecta a su estado funcional¹.

En la última década, ha aumentado la importancia clínica de la sarcopenia en el paciente oncológico, y su impacto se ha evaluado en distintos tipos de tumores, incluidos el cáncer de pulmón, de mama, de tracto gastrointestinal superior, hepatocarcinoma y de colon²⁻⁸.

En las distintas series de pacientes con cáncer, la sarcopenia se asocia a una peor supervivencia global, así como a un mayor riesgo de toxicidad de los tratamientos⁹⁻¹⁰.

En 2018 se han publicado trabajos que analizan la relación de la sarcopenia con la supervivencia en los pacientes oncológicos, trabajos como el de *Caan* en JAMA Oncology (cáncer de mama) o *Deng* en American Journal Roentgenology (AJR) (cáncer colorrectal), muestran que la sarcopenia es un factor pronóstico independiente modificable¹¹⁻¹³. Existen setenta y nueve ensayos de sarcopenia y cáncer, de los cuales se han finalizado veintiséis y el resto están en fase de reclutamiento o pendientes de iniciar reclutamiento.

La prevalencia de sarcopenia de origen tumoral, oscila entre el 20 % y el 70 %, dependiendo del tipo de tumor y del criterio utilizado para su medición¹⁴. La prevalencia de pérdida de masa muscular al diagnóstico en cáncer de mama es del 16 %¹⁵, del 33 % en el colangiocarcinoma¹⁶ y del 40,3 % en el hepatocarcinoma¹⁷.

El término sarcopenia procede del griego “sarx” (carne) y “penia” (pérdida). El concepto fue inicialmente acuñado por Irwin H. Rosenberg en 1989 con el objetivo de describir la pérdida de masa muscular esquelética relacionada con la edad¹⁸. En 2010 el Grupo de Trabajo sobre Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP) construye una definición clínica práctica y unos criterios diagnósticos de consenso de la sarcopenia relacionada con la edad: la sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética (más de 2 desviaciones estándar respecto de la de adultos sanos) y de la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad¹⁹. En 2011 el Grupo de Trabajo Internacional sobre Sarcopenia (IWGS)²⁰ y en 2014 el

Grupo de Trabajo Asiático sobre Sarcopenia (AWGOS)²¹ incluye dentro de las causas de sarcopenia el cáncer, estableciéndose el término sarcopenia secundaria²².

Existen una serie de factores que aumentan la respuesta catabólica en los pacientes con cáncer, lo que conduce a la movilización no sostenible del músculo, produciendo mortalidad y morbilidad significativas²³.

Entre estos factores destacan la progresión tumoral, las comorbilidades, la edad avanzada, la mala condición física, los déficits nutricionales, el tratamiento médico aplicado y el consumo de nutrientes por parte del propio tumor²⁴.

La sarcopenia es el resultado de cambios hipotróficos o apoptóticos en las fibras musculares. Los mecanismos moleculares incluyen^{25,26,27}:

- La alteración del metabolismo de los aminoácidos y proteínas que conlleva a un aumento de proteólisis, reducción de la síntesis proteica y el transporte de aminoácidos.
- La oxidación de los aminoácidos ramificados de origen muscular.
- La liberación de mediadores inflamatorios contribuye al aumento de apoptosis muscular y reducción de la regeneración muscular. Las citocinas inflamatorias secretadas por el sistema inmune como el TNF-alfa o la IL-1, o por el propio tumor como PIF, activan enzimas que inducen el recambio proteico en el músculo esquelético. La homeostasis del músculo esquelético está regulada por la vía PI3K/Akt/m-TOR/FOXO²⁸. La miostatina, la activina A y el TGF- β se unen al receptor B de la activina tipo 2 (ActR2B) e inducen sarcopenia mediante la activación de Smad2/3, que reduce la fosforilación de Akt. El factor nuclear κ -B (NF κ B) activado aumenta la expresión de MuRF-1 y promueve la vía de la ubiquitina-proteasoma y regula estimulando las citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-1 β e IL-6) y las enzimas que degradan el tejido, lo que conlleva a la atrofia muscular, además de reducir la expresión de MyoD y bloquear el proceso de diferenciación miogénica.
- La sarcopenia se relaciona con niveles más bajos de IGF-1 (factor de crecimiento de la insulina) que suprime la vía PI3K/Akt/m-TOR y por tanto disminuye la diferenciación de la fibra muscular.
- El estrés oxidativo, desencadenado por el aumento de lipólisis y oxidación excesiva de los ácidos grasos en el tejido muscular esquelético, que induce apoptosis de las fibras musculares al dañar el ADN mitocondrial²⁹.

La nutrición y el ejercicio son medidas potencialmente aplicables para la prevención y el tratamiento de la sarcopenia relacionada con el cáncer, que se deben iniciar al diagnóstico y mantener durante y después del tratamiento. Existen nutrientes específicos que han demostrado tener un papel en el sistema muscular y de los que existen distintos trabajos³⁰⁻³².

El ejercicio físico para mejorar la sarcopenia incluye dos tipos de ejercicio, de resistencia muscular que mejora la fuerza y la masa muscular, y aeróbico que aumenta la formación de vasos sanguíneos en la fibra muscular, mejorando la perfusión sanguínea y la oxigenación gracias a la formación de mitocondrias³³⁻³⁸. Estimula una serie de vías que conducen al crecimiento muscular. Tiene efecto antiinflamatorio y antioxidante, reduce la señalización de la miostatina con la consiguiente disminución de la degradación proteica y simultáneamente aumenta los niveles de IGF-1 induciendo la síntesis de proteínas por la activación de m-TOR suprimiendo la señalización de FOXO.

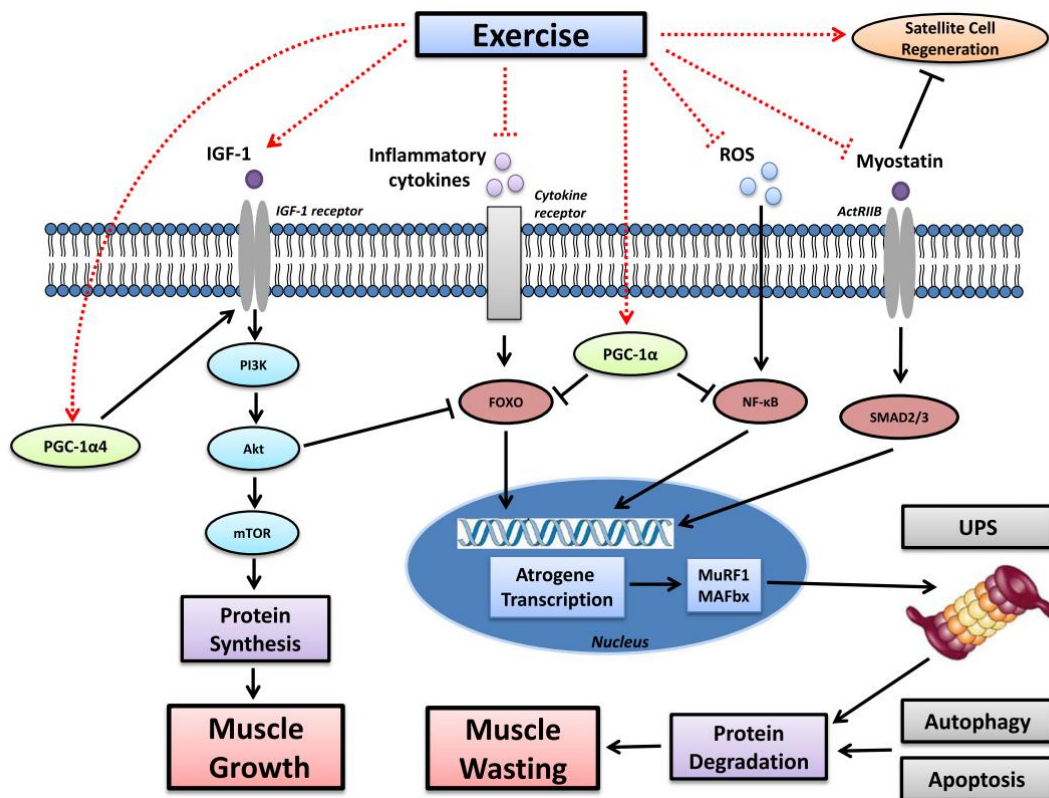


Fig.1: El ejercicio y su efecto sobre los mecanismos moleculares de la sarcopenia. Bowen T.S, Schuler G and Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015; 6: 197-207.

Según los estudios en cáncer de mama y próstata, el ejercicio de resistencia es el elemento más importante para un programa de ejercicios en pacientes oncológicos porque revierten la sarcopenia y la dinapenia al reducir la grasa corporal, mejorar la fuerza muscular, repercutiendo en su calidad de vida³⁹⁻⁴⁰.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA)) tienen propiedades antiinflamatorias que atenúan la sarcopenia y revierten la mioesteatosis. Actúan a distintos niveles como son la síntesis proteica activando la vía mTOR, favorecen la respuesta metabólica a la insulina y a los aminoácidos, reducen los radicales libres de oxígeno e inhiben la proteólisis. El aumento de su contenido en las membranas celulares nerviosas y musculares mejora el funcionamiento celular, la endocitosis, la exocitosis, la permeabilidad y la rigidez, lo que acelera el impulso de la conducción eléctrica en las sinapsis y la contracción muscular⁴¹⁻⁴⁴.

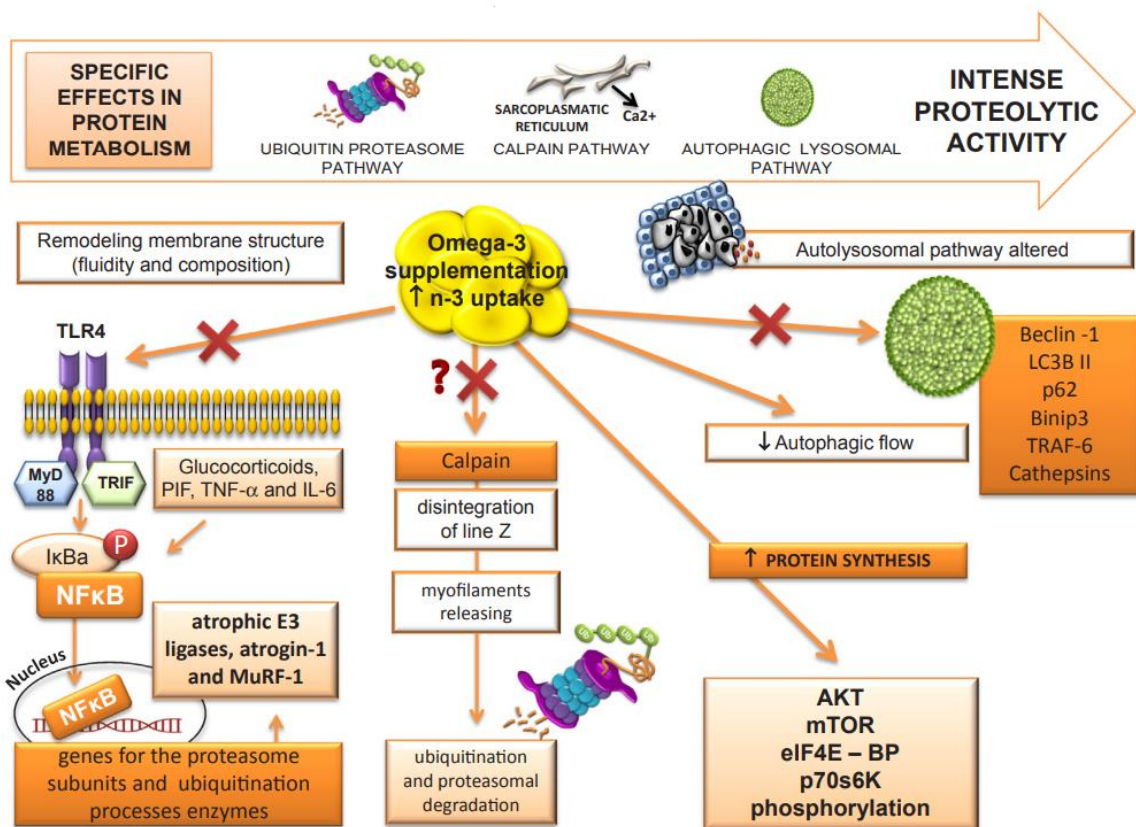


Fig2: Efectos específicos de omega-3 en el metabolismo proteico. Seabra Malta F.A, Estadella D and Caetano Gonçalves D. The role of omega 3 fatty acids in suppressing muscle protein catabolism: a possible therapeutic strategy to reverse cancer cachexia? *Journal of functional foods.* 2019; 54: 1- 12.

El β -hidroximetilbutirato (HMB) es un metabolito del aminoácido leucina, que aumenta la síntesis proteica y disminuye el catabolismo proteico muscular tras su suplementación, aumentando la masa muscular, previniendo con ello, la atrofia muscular⁴⁵. Los mecanismos de acción incluyen la inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma lo que reduce la proteólisis, estimula la vía m-TOR incrementando la síntesis proteica, inhibe el sistema de autofagia por caspasas lo que disminuye la apoptosis del miocito, aumenta los niveles de GH y de IGF-1 que favorece la síntesis proteica e inhibe la proteólisis, estimula la síntesis de colesterol que interviene en la reparación tisular, activa la biogénesis mitocondrial, estimula la producción de células satélites para la reparación tisular y genera la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico estimulando la excitación-contracción muscular. Por tanto, la ventaja de la suplementación con HMB está asociada a su acción anti-catabólica en el músculo esquelético⁴⁶⁻⁵².

Este trabajo pretende revisar las medidas preventivas y terapéuticas de la sarcopenia secundaria a cáncer para poder establecer intervenciones que mejoren el pronóstico, la supervivencia, la calidad de vida y la toxicidad de los tratamientos oncológicos.

2. Objetivos

Objetivo general:

Establecer unas pautas de suplementación nutricional y ejercicio físico que puedan influir favorablemente en los pacientes oncológicos en riesgo de sarcopenia o que la padecen.

Objetivos específicos:

- Analizar la influencia de la combinación del ejercicio físico y suplementación nutricional en pacientes oncológicos con riesgo de sarcopenia o que la padecen sobre la toxicidad de los tratamientos (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia).
- Analizar si la combinación de ejercicio físico y suplementación nutricional pretratamiento y durante el tratamiento oncológico mejora la supervivencia global de los pacientes que están en riesgo o padecen sarcopenia.
- Determinar si la combinación de ejercicio físico y suplementación nutricional pretratamiento y durante el tratamiento oncológico mejora la calidad de vida de los pacientes que están en riesgo o padecen sarcopenia.
- Determinar si la combinación de ejercicio físico y suplementación nutricional pretratamiento y durante el tratamiento oncológico influye en el pronóstico de los pacientes que están en riesgo o padecen sarcopenia.

3. Metodología

Diseño:

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la sarcopenia, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos relacionados.

Estrategia de búsqueda:

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional sobre recomendaciones de suplementación nutricional y ejercicio físico en sarcopenia, caquexia y cáncer.

Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca Cochrane Plus mediante la ecuación de búsqueda cancer and muscle wasting, cancer sarcopenia, cancer cachexia, cancer myopenia, sin límite de fecha, e incluyendo artículos tanto en inglés como en español. Para la búsqueda de estudios originales se consultó la base de datos Medline y EMBASE, mediante las siguientes ecuaciones de búsqueda: cancer sarcopenia [Mesh] AND treatment, cancer sarcopenia AND exercise, cancer sarcopenia AND omega-3 fatty acids, cancer sarcopenia AND β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB), sarcopenia AND nutrition, sarcopenia AND exercise, nutrition AND exercise AND cancer.

No se limitó por año de publicación, aunque se introdujo límite para que la lengua de los estudios fuera inglés o español.

Además, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed y de Google Scholar.

Criterios de inclusión:

- Definición de sarcopenia.
- Pacientes oncológicos mayores de 18 años.
- Pacientes oncológicos en riesgo de sarcopenia o que padecen sarcopenia.
- Pacientes oncológicos que reciben tratamiento con ácidos grasos omega-3.
- Pacientes oncológicos que reciben tratamiento con HMB.

- Pacientes oncológicos que se incluyen en programas de ejercicio para el tratamiento de sarcopenia.
- Artículos en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Pacientes oncológicos menores de 18 años.
- Casos clínicos.
- Artículos que se refieren exclusivamente a caquexia tumoral y no incluyen el concepto de sarcopenia.
- Artículos en otros idiomas diferentes al inglés o el español.

Resultado de búsqueda:

Sarcopenia en cáncer y ácidos grasos: Sarcopenia AND cancer AND fatty acids.

BUSCADOR	RESULTADOS
Pubmed-Mesh	34 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 7 exclusivos de sarcopenia secundaria a cáncer. • 3 revisiones sistemáticas y metaánalisis. • 21 ensayos clínicos con suplementación de omega-3 y cáncer.
EMBASE	42 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 11 exclusivos de sarcopenia secundaria a cáncer. • 3 revisiones sistemáticas.
Cochrane Database of systematic reviews	8 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 1 revisión es sobre inmunonutrición. • 1 protocolo. • 6 ensayos. Sólo 3 válidos: suplementación de omega-3 y cáncer. <ul style="list-style-type: none"> • 1 revisión. • 2 ensayos.

Tabla 1.

Sarcopenia en cáncer y HMB: sarcopenia AND cancer AND HMB/ Cachexia AND cancer AND HMB:

BUSCADOR	RESULTADOS
Pubmed-Mesh	12 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis.
EMBASE	5 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Sólo 1 incluye pacientes con neoplasias.
Cochrane Database of systematic reviews	11 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Todos ensayos clínicos. • 2 de ellos relacionados con sarcopenia.

Tabla 2.

Sarcopenia en cáncer y ejercicio: exercise AND sarcopenia AND cancer:

BUSCADOR	RESULTADOS
Pubmed-Mesh	56 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 7 válidos, 1 es una revisión sistemática.
EMBASE	34 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • 4 relacionados con ejercicio y sarcopenia secundaria a cáncer.
Cochrane Database of systematic reviews	33 resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Todos ensayos clínicos. • 9 relacionados con ejercicio y sarcopenia secundaria a cáncer.

Tabla 3.

4. Resultados

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3:

La mioesteatosis y la sarcopenia se han asociado con niveles bajos de ácidos omega 3. En diferentes estudios se ha llevado a cabo la suplementación dietética de omega-3 disminuyendo la sarcopenia y revirtiendo la mioesteatosis.

Los omega-3 actúan a través de varios mecanismos, entre ellos, incrementan la actividad de m-TOR, estimulan la respuesta anabólica de la insulina y los aminoácidos y reducen los radicales libres de oxígeno porque desacoplan la proteína-2 de la mitocondria e inhiben la proteólisis por el proteasoma⁵³.

*Laviano et al, en Proceedings of the Nutrition Society*⁵⁴ en 2018 hace referencia a la identificación de factores prevenibles de disminución de respuesta al tratamiento oncológico. Entre estos factores se encuentra la sarcopenia, un factor pronóstico negativo reconocido universalmente⁵⁵. El papel de la nutrición mejora la composición corporal y el resultado clínico de los pacientes con cáncer. Se debe minimizar el impacto de la crisis catabólica para maximizar la fase de recuperación. El uso combinado y precoz de omega-3 mejora la calidad de vida de los pacientes oncológicos y puede prolongar la supervivencia.

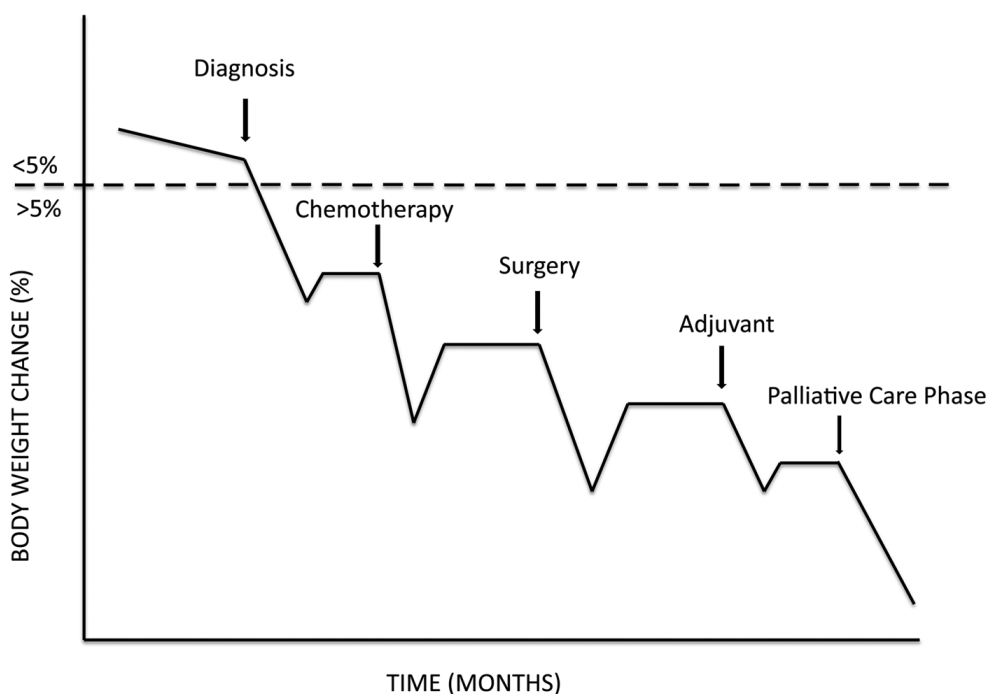


Fig. 3. Modelo de crisis catabólica del desarrollo y progresión de la caquexia tumoral respecto a la pérdida de masa y función muscular⁵⁴.

Existen tres revisiones recientes sobre la suplementación con omega-3:

- La revisión sistemática y el metaanálisis publicado en 2018 en *Annals of Oncology* según las recomendaciones de la ESMO sobre la evidencia de la suplementación nutricional en pacientes durante la radioterapia y quimioterapia establecieron una guía de diseño sobre los futuros ensayos. *Schueren et al*, analizaron 11 estudios sobre el beneficio de la intervención en la composición corporal de los pacientes durante la quimio y radioterapia. El efecto más significativo se observó con la suplementación de omega-3 que disminuía la pérdida de masa magra y mejoraba la calidad de vida de los pacientes. Los resultados no infieren en supervivencia ni efectos sobre la toxicidad⁵⁶.
- El artículo de revisión de *Aguilar et al*, publicado en *Clinical Nutrition* en 2015, sobre la suplementación de los omega-3 en pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia, analiza 8 estudios de quimioterapia, 1 de radioterapia y 1 de quimioterapia-radioterapia, estableciendo unas dosis de EPA y DHA entre 600 mg a 3.6 g/día, el beneficio más evidente se relacionó con la preservación de la composición corporal, no influyendo ni en supervivencia ni en respuesta oncológica⁵⁷.
- Finalmente, la revisión sistemática sobre la suplementación de omega-3 durante el tratamiento quimioterápico publicado en *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism* en 2016 concluye que, aunque la suplementación con omega-3 es segura no se definen claramente las razones por las que influye en la tolerabilidad de la quimioterapia⁵⁸.

A continuación, se presentan los ensayos incluidos en estas revisiones positivos a la suplementación con omega-3⁵⁹:

ENSAYOS	LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO	N	Dosis y Duración
Arshad et al. 2015	Páncreas	Gemcitabina	50	4.3-8.6 g EPA+DHA. 16 semanas.
Bauer et al. 2005	Páncreas, pulmón	Gemcitabina	7	1.1 g EPA+DHA. 8 semanas.
Bonatto et al. 2012	Gastrointestinal y otros	5FU, leucovorin	28 10	0.3 g EPA + 0.4 g DHA. 8 semanas.
Bougnoux et al. 2009	Mama metastásica	Ciclofosfamida, 5FU, epirubicina	27	1.8 g DHA 5 meses

Farber et al. 2013	Tumores sólidos		Radioterapia	38	2.4 g DHA + 1.4 g EPA
Finocchiaro et al. 2012	Pulmón microcítico avanzado	no	Cisplatino + Gemcitabina	27	2g EPA + 1.4 g DHA. 66 días.
Ghoreishi et al. 2012	Mama + ganglios		Paclitaxel	57	0.2 g EPA + 1 g DHA. 16 semanas.
Guarcello et al. 2007	Pulmón microcítico	no	Quimioterapia	46	2g EPA + DHA. 8.5 semanas
Mocellin et al. 2013	Colorrectal		Capecitabina, Oxaliplatino, 5FU	11	0.4 g EPA + 0.2 g DHA. 9 semanas.
Murphy et al. 2011	Pulmón microcítico III o IV	no	Platino	46	2.2 g EPA + 0.2 g DHA. 10 semanas.
Read et al. 2007	Colorrectal IV		Quimioterapia	23	2.2 g EPA + 0.9 g DHA. 9 semanas.
Pastore et al. 2014	Gastrointestinal y otros		Quimioterapia	69	4 semanas
Sanchez-Lara et al. 2014	Pulmón microcítico III o IV	no	Paclitaxel + Cisplatino o carboplatino	84	2.2 g EPA + 1 g DHA. 8 semanas.
Silva et al. 2012	Colorrectal		5FU + irinotecan	23	600 mg EPA + DHA
Trabal et al. 2010.	Colorrectal IV		5FU + oxaliplatino o capecitabina	11	2g EPA + 0.9 g DHA. 12 semanas.
Van der Meij et al. 2010 y 2012	Pulmón microcítico IIIa-IIIb	no	Cisplatino o Docetaxel, Bevacizumab + RT	42	2g EPA + 0.9 g DHA. 5 semanas.

Tabla 4.

Algunos de los ensayos a destacar para establecer las indicaciones del uso de omega-3, son los siguientes:

- *Cerchietti LC et al*, en su trabajo de combinación de omega-3 e inhibidores de Cox-2 en pacientes con cáncer de pulmón avanzado demuestran que la dosis máxima tolerable de omega-3 es de 6 g lo que mejora el apetito y disminuye la fatiga ($p = 0.05$)⁶⁰.

- *Bougnoux P et al*, en su ensayo fase II de suplementación con DHA en pacientes con cáncer de mama metastásicas tratadas con quimioterapia randomizaba a recibir DHA 1.8 g/día vs placebo. Las respuestas a quimioterapia ocurrieron en 88 % de las que recibieron DHA versus 44 % de las tratadas exclusivamente con quimioterapia. Sugiere que los niveles altos de DHA en plasma mejoraban la supervivencia (34 vs 18 meses, $p = 0.007$) y disminuían la toxicidad por quimioterapia⁶¹.

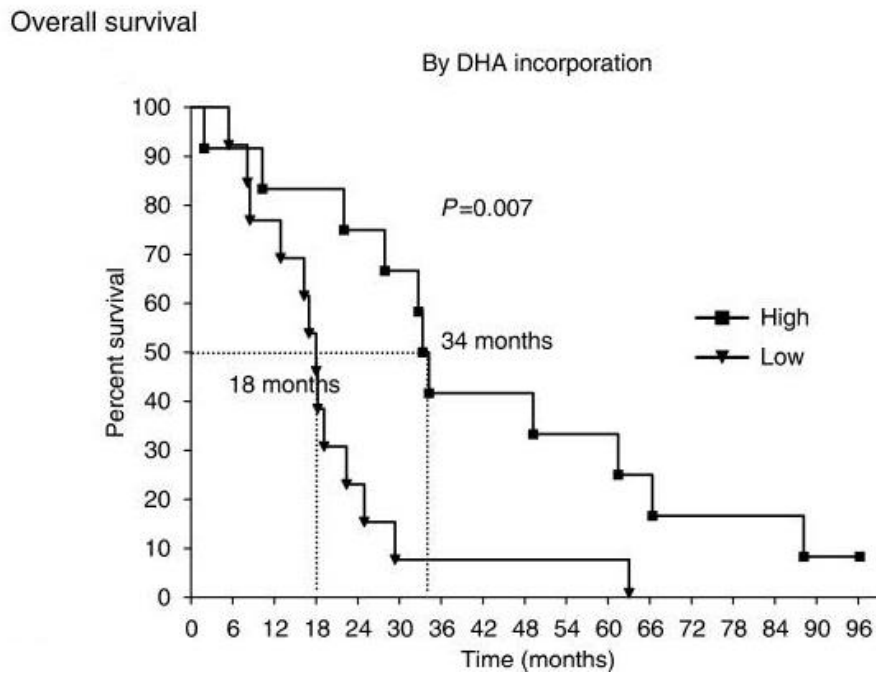


Fig. 4. Curva de supervivencia. Administración de DHA⁶¹.

- *Sánchez-Lara K, et al*, en su ensayo de efectos sobre la suplementación con omega-3 en pacientes con quimioterapia paliativa en cáncer de pulmón, randomiza a los pacientes a recibir omega-3 (EPA) (n=92) frente a (n=112) dieta convencional. Todos los pacientes recibieron paclitaxel y cisplatino/carboplatino. Los pacientes randomizados a recibir EPA siguieron un menú estandarizado y 2 suplementos al día de ProSure®. El grupo control disminuyó su consumo calórico y proteico durante los 2 primeros ciclos de tratamiento ($p=0.08$ y $p=0.04$ respectivamente), mientras que el grupo experimental mantuvo el consumo de calorías y proteínas. El grupo de EPA incrementó energía, proteínas, carbohidratos y grasa comparado con el grupo control, mejorando el estado de salud global y manteniendo el peso comparado con el grupo sin suplementación. No había diferencias en respuesta al tumor ni supervivencia⁶².
- *Murphy RA, et al*, en su estudio randomizado (n=40) administrando 2.2 g de EPA durante la quimioterapia para cáncer de pulmón muestra que hay menos pérdida

de masa muscular y pérdida de peso ($p = 0.05$), con la consiguiente menor mioesteatosis que en pacientes que no recibían suplementación. El sesenta y nueve por ciento de los pacientes en tratamiento con EPA mantenían su masa muscular mientras que el 29 % de los pacientes en el grupo control la perdían. Un segundo estudio del mismo grupo encontró que administrar 2.5 g de EPA al día mejora la respuesta clínica a la quimioterapia en cáncer de pulmón. El ochenta por ciento de los pacientes con EPA tuvieron un beneficio clínico a quimioterapia versus 42 % del grupo control. La supervivencia a 1 año fue de 60 % en grupo de EPA versus 39 % en grupo control, no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.15$)^{63,64}.

También existen ensayos que no demuestran beneficio con la suplementación de omega-3, entre los que destacan:

- *Fearon K et al*, en su ensayo doble ciego en el que se compara la suplementación con omega-3 en pacientes con cáncer de páncreas y grupo control, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en pérdida de masa magra en los pacientes que recibieron suplementos de omega-3⁶⁵. El análisis de dosis-respuesta post hoc sugiere que la dosis pudo no ser suficiente para obtener beneficios. El otro ensayo publicado en *J Clin Oncol* en 2006, utilizando EPA 2 g vs 4 g al día en pacientes con cáncer gastrointestinal o pulmón durante 4 y 8 semanas no obtuvo resultados estadísticamente significativos de la administración de EPA, sugiriendo que deberían utilizarse fórmulas combinadas⁶⁶.

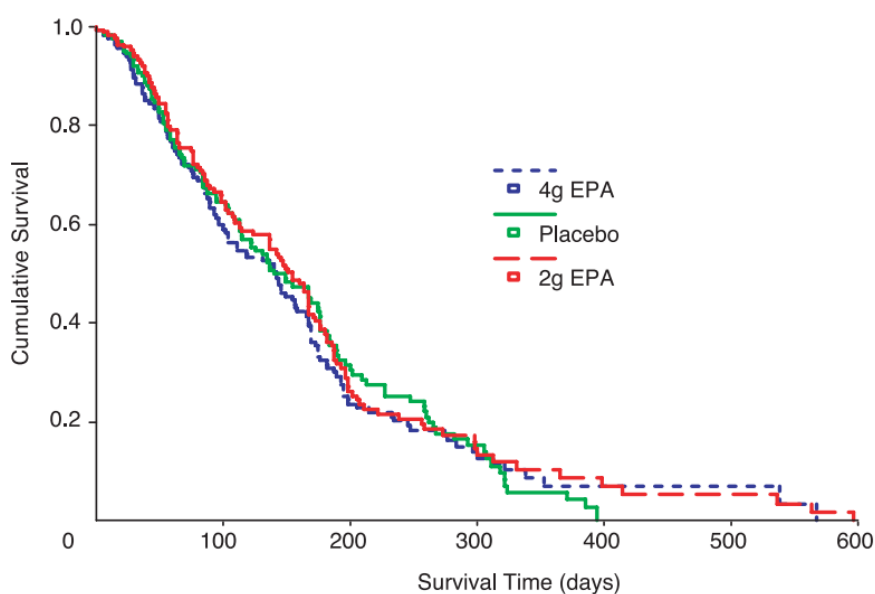


Fig. 5. Supervivencia en pacientes con caquexia que reciben EPA y placebo⁶⁶.

- *Bruera E et al*, en su ensayo administrando altas dosis de aceite de pescado durante 2 semanas para mejorar los síntomas del cáncer avanzado y disminuir el descenso de peso y aumentar el apetito no encontró diferencias significativas que influyesen en el apetito, la astenia, náuseas ni estado nutricional tras 2 semanas de suplemento con aceite de pescado versus placebo⁶⁷.
- *Jatoi A et al*, en su estudio con suplementación de EPA (1.09 g) vs acetato de megestrol vs ambos para pacientes con sarcopenia asociada a cáncer en un grupo canadiense no objetivó diferencias estadísticamente significativas con la suplementación de EPA ($p = 0.69$) en sarcopenia, sí en aumento de apetito ($p=0.004$ con la terapia combinada), pero sin repercusión en la supervivencia. La calidad de vida global no mejoró. Se concluye que el uso de EPA no mejora los resultados comparado con acetato de megestrol en monoterapia⁶⁸.

A continuación, se presentan los estudios negativos con suplementación de omega-3⁵⁹:

ENSAYOS	LOCALIZACIÓN	N	Dosis y Duración
Fearon, et al. 2003	Páncreas	200	2.2 g EPA. 8 semanas.
Bruera, et al. 2003	Tumores sólidos	60	3.24 g EPA + 2.16 g DHA. 2 semanas.
Moses, et al. 2004	Páncreas	19	2.2 g EPA + 0.96 g DHA. 8 semanas.
Jatoi, et al. 2004	Tumores sólidos	421	2.2 g EPA + 0.92 g DHA. 4 semanas diario y después 1/mes.
Fearon, et al. 2006	Gastrointestinal y pulmón avanzado.	518	2 g EPA vs 4 g EPA. 8 semanas.

Tabla 5.

Actualmente no hay pruebas suficientes para confirmar que los omega-3 revierten los mecanismos que inducen la sarcopenia. Hay distintos ensayos aleatorios que demuestran beneficios para la suplementación de EPA y DHA durante la terapia oncológica, pero las poblaciones estudiadas eran pequeñas y la mayoría fueron ensayos fase II. Los ensayos aleatorios con mayor número de pacientes son necesarios para confirmar estos resultados prometedores. El diseño de nuevos ensayos con homogeneidad en la selección y dosis de administración, podrían establecer las indicaciones de la suplementación con omega-3.

HMB: Hidroxi-metil-butirato:

Los suplementos de HMB se han utilizado para aumentar la masa muscular. El HMB mejora el retículo sarcoplásmico aumentando la fuerza de contracción máxima in vitro y favorece la proliferación de las *stem cell* musculares en músculos de contracción rápida en ratones, lo que da lugar al incremento de masa muscular. Los resultados de estudios in vitro generan la hipótesis de que el HMB podría aumentar la masa y la función muscular⁶⁹⁻⁷⁰.

Se revisan los ensayos incluidos en Medline con suplementación de HMB y sus mecanismos de acción intracelular. En relación con el cáncer, se encuentran 3 ensayos, que muestran efectividad de HMB en prevención de la pérdida de masa muscular durante el proceso oncológico. La dosis habitual de 3 gramos/día puede recomendarse rutinariamente para mantener o mejorar la masa muscular.

- *Berk L, et al*, en su ensayo randomizado fase III, doble ciego, donde se comparaba placebo frente a suplementación con HMB, glutamina y arginina en el tratamiento de la caquexia en el paciente oncológico avanzado de la RTOG 0122, incluye 472 pacientes con cáncer avanzado con pérdida de peso entre el 2-10 %. La pérdida de masa muscular se estimó por bioimpedancia y plicometría. Sólo el 37 % de los pacientes completaron el protocolo de tratamiento. Encuentra una fuerte tendencia hacia el aumento de masa muscular entre los pacientes que fueron suplementados, pero no se pudo probar adecuadamente la capacidad de la HMB en la reversión o la prevención de la sarcopenia porque los pacientes no pudieron completar el curso de tratamiento de 8 semanas y ser evaluados en el seguimiento. Hubo otras causas de pérdida de masa magra, entre ellas, la anorexia⁷¹.
- *May P, et al*, en su ensayo randomizado, doble ciego, analizaba el efecto de la suplementación con HMB, arginina y glutamina en pacientes con tumores sólidos con pérdida de peso de al menos un 5 %. Se administraban 3 gramos al día de HMB. El objetivo primario era evaluar la modificación en la masa libre de grasa de estos pacientes. Se incluyeron 32 pacientes (14 controles y 18 suplementados) que se evaluaban a las 4 semanas de inicio de tratamiento. Los pacientes con suplementación perdieron menos masa magra que los que no recibieron suplementos ($p = 0.02$). El efecto de HMB/arginina/glutamina sobre la masa muscular se mantenía tras 24 semanas ($p < 0.05$). El trabajo concluye que la suplementación incrementa la masa libre de grasa en pacientes con neoplasias avanzadas. Las razones de este incremento de masa muscular

requieren investigación, pero podrían atribuirse a la disminución de la degradación proteica y la mejora de la síntesis de proteínas observada con HMB⁷².

- *Rathmacher JA, et al*, en su estudio incluye tres grupos de pacientes: grupo 1: varones sanos (n = 34), grupo 2: pacientes con VIH con SIDA y pérdida de peso (n = 43) y grupo 3: pacientes con cáncer y sarcopenia (n = 32). Se asigna aleatoriamente placebo y suplemento con 3 g de HMB, 14 g de arginina y 14 g de glutamina al día. La suplementación se asoció con una mejoría en el perfil emocional (p = 0.05), una menor sensación de debilidad (p = 0.03), y un aumento de los parámetros hematológicos (p < 0.05) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Estos resultados muestran que la suplementación con HMB, arginina y glutamina pueden disminuir la pérdida de masa muscular asociada a SIDA y cáncer⁷³.

En la tabla se resumen las características de los estudios incluidos:

ENSAYOS	N	EDAD	DOSIS	DURACIÓN
May et al. 2002	32	65	HMB: 3 g/día + Arginina 14 g/día + L-glutamina 14 g/día	24 semanas
Rathmacher et al. 2004	32	64.3	HMB: 3 g/día + Arginina 14 g/día + L-glutamina 14 g/día	24 semanas
Berk et al. 2008	472	66	HMB: 3 g/día + Arginina 14 g/día + L-glutamina 14 g/día	8 semanas

Tabla 6.

Se necesitan estudios clínicos bien diseñados para confirmar la efectividad y el modo de acción de HMB, especialmente en pacientes oncológicos.

EJERCICIO:

El ejercicio se ha propuesto como un enfoque multimodal para el tratamiento de la sarcopenia en el paciente oncológico. La actividad física puede modular la inflamación y el metabolismo del músculo esquelético. Existen diferencias sustanciales entre las distintas modalidades de ejercicio, mientras que el entrenamiento aeróbico estimula los mecanismos metabólicos oxidativos (con poco efecto sobre la masa muscular), el entrenamiento de resistencia ejerce una acción anabólica que resulta en hipertrofia del músculo. Además, el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina, regula la homeostasis celular estimulando al recambio proteico y de los orgánulos, y promueve la miogénesis. El ejercicio induce autofagia y miofagia, mejorando la eliminación de mitocondrias dañadas o envejecidas, favoreciendo el balance de energía muscular⁷⁴.

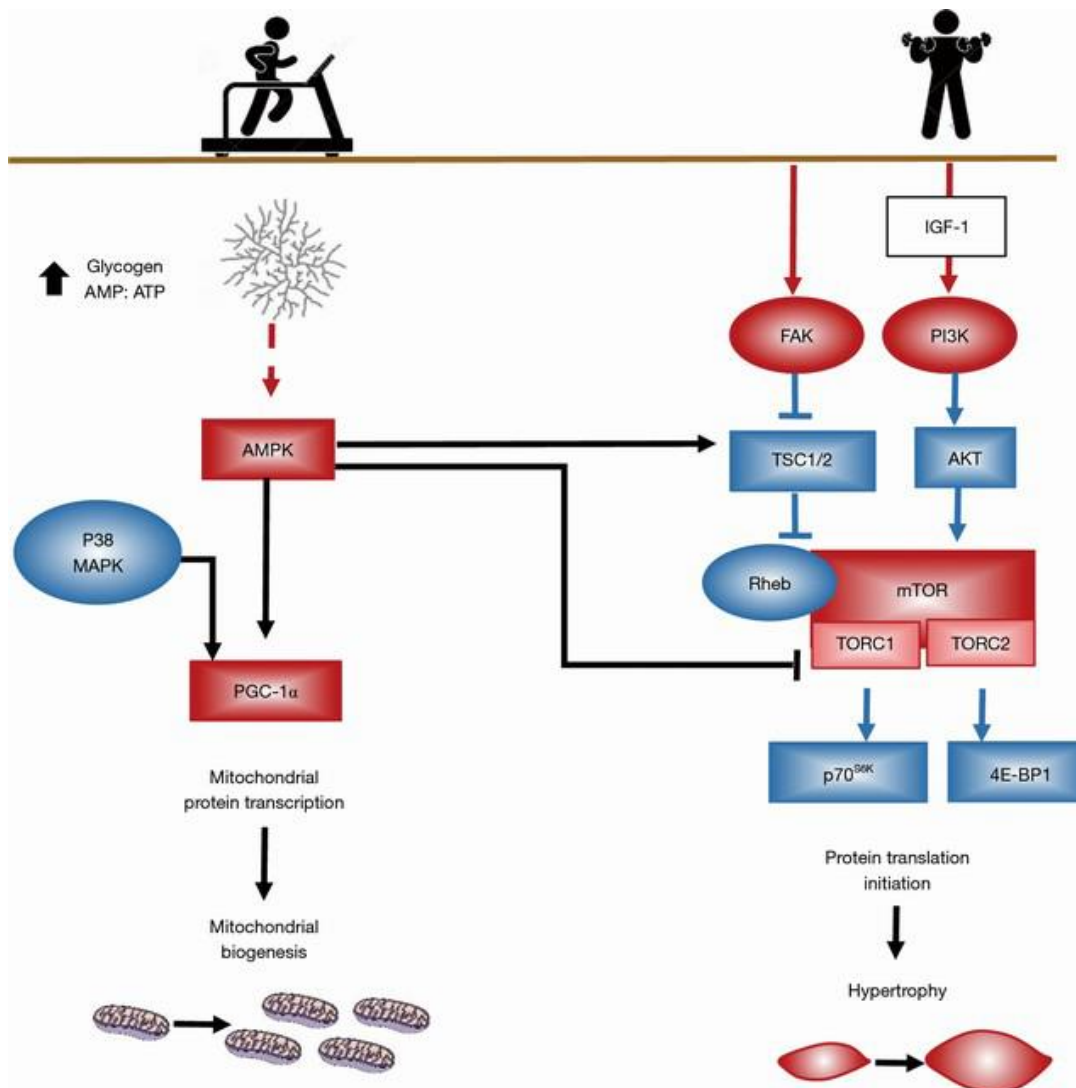


Fig. 6. Mecanismos moleculares desencadenados por el ejercicio. Simoes DCM, Vogiatzis I. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD? *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl 2): S1367-1376.

Los estudios experimentales con ratones han demostrado que el ejercicio en cinta de correr atenúa el inicio y la progresión de la caquexia.

Los programas de ejercicio se deben adaptar al paciente, a sus necesidades y comorbilidades, para conseguir un cumplimiento y, por tanto, una mejora de la pérdida de masa muscular.

Según la revisión sistemática de *Stene GB, et al*, publicada en *Critical Reviews in Oncology/Hematology* en 2013, existe evidencia suficiente para considerar que el ejercicio mejora la fuerza muscular en los pacientes con cáncer durante y tras el tratamiento, aunque los estudios incluyen un número pequeño de pacientes y etapas precoces de la enfermedad⁷⁵.

A continuación, se recoge una tabla con los estudios incluidos que mejoraron la masa muscular:

ENSAYOS	POBLACIÓN	DURACIÓN Y FRECUENCIA	EJERCICIOS
Battaglini et al. 2007.	N = 20 Mama. QT adyuvante.	15 semanas. 2 días/semana.	Aeróbico y de resistencia.
Coleman et al. 2003.	N = 24 Mieloma múltiple QT pre-trasplante.	26 semanas.	Aeróbico y de resistencia.
Courneya et al. 2007.	N = 242 Mama I-IIIa. QT adyuvante	17 semanas.3 días por semana.	Aeróbico. Resistencia.
Cunningham et al. 1986.	N = 30 Leucemia aguda. QT pre-trasplante.	4 semanas. 2 grupos: 5 o 3 días.	Resistencia.
Demark-wahnefried et al. 2008.	N = 90 Mama I-IIIa. QT + RT + HT adyuvante.	26 semanas, 3 días por semana.	Resistencia.
Mustian et al. 2009.	N = 38 Mama y próstata RT adyuvante.	4 semanas, 7 días a la semana.	Aeróbicos y resistencia.

Tabla 7.

A continuación, se recoge una tabla con los estudios incluidos que mejoraron la fuerza muscular:

ENSAYOS	POBLACIÓN	DURACIÓN Y FRECUENCIA	EJERCICIOS
Adamsen et al. 2009.	N = 269 Tumores sólidos + hematológicos	6 semanas. 3 días /semana.	Aeróbico y resistencia vs no ejercicio.
Battaglini et al. 2007.	N = 20 Mama QT adyuvante	15 semanas. 2 días/semana.	Aeróbico y resistencia vs no ejercicio.
Baumann et al. 2010.	N = 64 Hematológicos. QT pre-trasplante	8 semanas, 7 días por semana.	Aeróbico.
Coleman et al. 2003.	N = 24 Mieloma múltiple. QT pre-trasplante	26 semanas.	Aeróbico y resistencia.
Courneya et al. 2007.	N = 242 Mama I-III QT adyuvante	17 semanas. 3 días por semana.	Aeróbico vs resistencia
Jarden et al. 2009.	N = 34 Hematológicos QT pre-trasplante	4-6 semanas, 5 días por semana.	Aeróbico y resistencia vs no ejercicio.
Mello et al. 2003.	N = 32 Hematológicos QT pre-trasplante	6 semanas, 7 días por semana.	Aeróbico.
Monga et al. 2007.	N = 30 Próstata	8 semanas, 3 días por semana.	Aeróbico.
Mustian et al. 2009.	N = 38 Mama y próstata. RT adyuvante	4 semanas, 7 días a la semana.	Aeróbico y resistencia.
Oldervoll et al. 2011.	231. Metastásicos. RT, QT, HT paliativa.	8 semanas, 2 días a la semana.	Aeróbico y resistencia.
Schwartz et al. 2009.	N = 66 Mama I-III	26 semanas, 4 días por semana.	Aeróbico vs resistencia.

Schwartz et al. 2007.	N = 101 Mama I-III, Linfoma. QT y esteroides.	52 semanas, 4 días por semana.	Aeróbico vs resistencia.
Segal et al. 2009.	N = 121 Próstata I-III RT +/- HT	24 semanas, 3 veces por semana.	Aeróbico vs resistencia.
Wiskemann et al. 2011.	N = 105 Hematológicos. QT pre-trasplante	16 semanas, 5 días por semana.	Aeróbico y resistencia.

Tabla 8.

Según los resultados de algunos ensayos:

- *Adams SC, et al*, en el ensayo START (multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado), diseñó 3 brazos de tratamiento consistente en entrenamiento aeróbico, entrenamiento de resistencia y no entrenamiento, siendo el objetivo la medición de salud y función física. El entrenamiento aeróbico consistía en 60 minutos combinando elíptica, cinta o bicicleta. El entrenamiento de resistencia consistía en 2 series de 8-12 repeticiones de 9 ejercicios de resistencia. Se incluyeron 70 pacientes sin entrenamiento, 64 con entrenamiento aeróbico y 66 con entrenamiento de resistencia, durante el tratamiento quimioterápico. El entrenamiento de resistencia revertía la sarcopenia respecto al ejercicio aeróbico y al no hacer ejercicio ($p = 0.039$) y la dinapenia ($p = 0.019$). La reversión de la sarcopenia se asociaba con mejoras clínicamente relevantes como el grado de anemia y astenia. Las pacientes en estadio precoz de cáncer de mama que iniciaban quimioterapia adyuvante tenían tasas de sarcopenia y dinapenia más altas de lo esperado, asociándose a una peor calidad de vida⁷⁶.

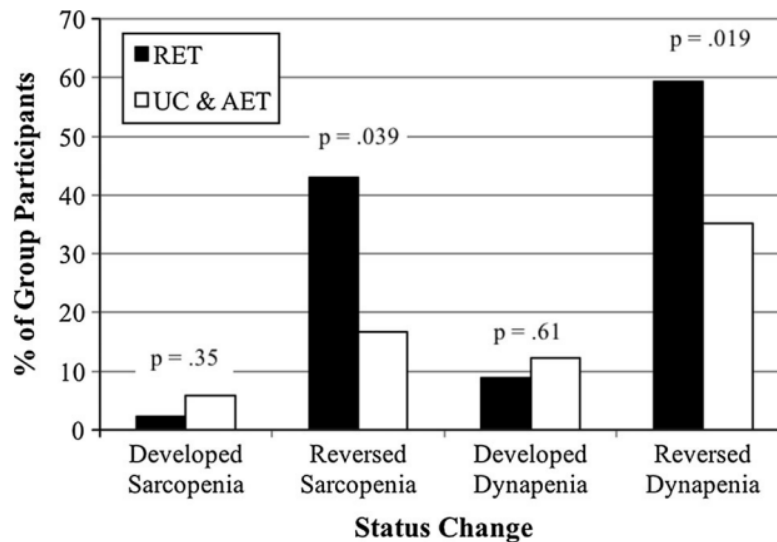


Fig. 7. Cambios en sarcopenia y dinapenia dependiendo del tipo de entrenamiento. RET: resistencia, AET: aeróbico, UC: no entrenamiento⁷⁶.

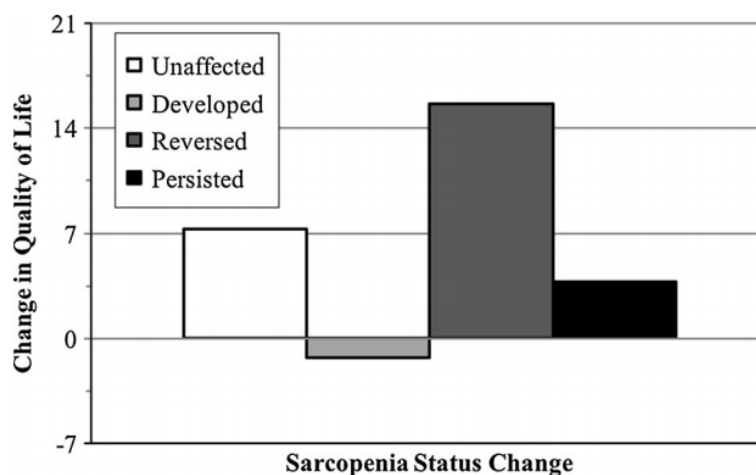


Fig. 8. Asociación entre los cambios de la sarcopenia y los cambios en la calidad de vida. Unaffected: no sarcopenia ni al inicio ni postintervención, Developed: no sarcopenia al inicio, pero desarrollada tras intervención, Reversed: sarcopenia al inicio, pero no tras intervención, Persisted: sarcopenia al inicio y tras intervención⁷⁶.

- *Hojan K, et al*, en su ensayo prospectivo no randomizado analizaba la influencia del ejercicio aeróbico y de resistencia en las pacientes con cáncer de mama premenopáusicas durante el tratamiento con hormonoterapia. Incluyó 41 pacientes y estudia los cambios de composición corporal. Concluye que el ejercicio aeróbico disminuye los cambios negativos en los huesos y reduce la masa grasa, mientras que el ejercicio de resistencia revierte la sarcopenia. Este estudio establece que la combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia

durante el tratamiento de cáncer de mama con hormonoterapia podría prevenir los cambios negativos que genera este tratamiento⁷⁷.

- *Dawson JK, et al*, en su estudio randomizaba a los pacientes con cáncer de próstata con bloqueo androgénico en 4 grupos: suplementos proteicos y ejercicio de resistencia (TRAINPRO), ejercicio de resistencia (TRAIN), suplementación proteica (PRO) y grupo control (STRECH). Los grupos de ejercicio TRAINPRO y TRAIN realizaban ejercicio 3 veces por semana durante 12 semanas. Los suplementos proteicos eran de 50 g de proteína diaria. Se incluyeron 37 pacientes, el 43.8 % tenían sarcopenia y el 40.6 % tenían algún criterio de síndrome metabólico. Los pacientes que siguieron entrenamiento mejoraron su masa muscular, disminuyeron la prevalencia de sarcopenia, disminuyeron el porcentaje de masa grasa, mejoraron la fuerza y mejoraron la calidad de vida cáncer específica comparado con los que no realizaban ejercicio ($p < 0.05$). No se objetivaron diferencias significativas entre los grupos con actividad física en cuanto a variables relacionadas con el síndrome metabólico. Este estudio concluye que la realización de ejercicio de resistencia durante 12 semanas es intervención efectiva para disminuir la sarcopenia, la masa grasa y la fuerza⁷⁸.
- *Winters-Stone KM, et al*, en su ensayo randomizado controlado, analizaba el efecto del ejercicio de resistencia en pacientes supervivientes de cáncer de próstata o en tratamiento con terapia androgénica. Se incluyeron 51 pacientes y se randomizaron a realizar entrenamiento de resistencia durante 1 año. Este estudio concluye que la realización de ejercicio de resistencia mejora la fuerza en pacientes con deprivación androgénica, y que se deben establecer de forma rutinaria programas de ejercicio para los pacientes con cáncer de próstata avanzado⁷⁹.

Como conclusión a lo analizado, el entrenamiento de resistencia aumenta las fibras musculares tipo II, mejora la fuerza y produce masa muscular. El entrenamiento de resistencia reduce los cambios en la movilidad relacionados con la edad, mejora la velocidad de la marcha y el equilibrio, disminuyendo el riesgo de caídas. El entrenamiento aeróbico altera las actividades de las enzimas mitocondriales y citosólicas. Por lo que, parece razonable considerar un entrenamiento mixto, aunque el ejercicio de resistencia sea el elemento más importante para control y prevención de sarcopenia.

5. Discusión

La debilidad y la pérdida de masa muscular afectan del 15 al 80 % de los pacientes con cáncer, dependiendo del tipo de tumor y del estadio, con prevalencia más alta en las neoplasias avanzadas⁸⁰⁻⁸¹. En las supervivientes de cáncer de mama la prevalencia de la sarcopenia a largo plazo es del 16 %⁸² y en cáncer colorrectal el 56 % de las mujeres y el 60 % de los varones la padecen⁸³. La sarcopenia no es exclusiva de los pacientes con un IMC < 25 mg/kg². Entre los pacientes con tumores sólidos pulmonares o gastrointestinales, el 15 % de los obesos (IMC > 30 mg/kg²) eran sarcopénicos⁸⁴.

En general se sugiere que los pacientes tratados con quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, pierden masa muscular y desarrollan debilidad muscular⁸⁵. Este aspecto está ganando importancia en el mundo de la oncología porque se está comenzando a evaluar de manera directa la actividad física y el estado funcional de los pacientes. Un estudio sobre la capacidad funcional de las pacientes con cáncer de mama mostró que la pérdida de función muscular era independiente de la pérdida de masa muscular⁸⁶.

Varios estudios han analizado el impacto de la pérdida muscular en la supervivencia cáncer específica, en la supervivencia libre de enfermedad, en la supervivencia global, en el tiempo hasta la progresión y en las toxicidades secundarias a los tratamientos oncológicos. *Prado et al*, objetivaron que las mujeres sarcopénicas con cáncer de mama metastásico en tratamiento con capecitabina progresaron antes y tuvieron una mayor toxicidad secundaria al tratamiento que las pacientes no sarcopénicas⁸⁷. *Deluche* observó que las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz con sarcopenia reducían la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global⁸⁸. Dos estudios han evaluado el impacto de la sarcopenia en hepatocarcinoma presentando mayor toxicidad a la quimioterapia y disminución de la supervivencia global⁸⁹. Existen resultados similares en cáncer gástrico⁹⁰. En una revisión sistemática que incluye 7843 pacientes de 38 estudios, la sarcopenia predijo peores resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global⁹¹.

La suplementación con ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) en los pacientes oncológicos se analizan en diferentes estudios sugiriendo una posible correlación entre la suplementación y su acción sobre el músculo. Un ejemplo es el ensayo MODEL que utilizaba omega-3 y ejercicio en pacientes supervivientes de cáncer de mama, evaluando la composición corporal tras el tratamiento oncológico y los cambios producidos con el uso de EPA y DHA⁹².

Los ensayos muestran positividad en el uso de los omega-3, pero existe gran heterogeneidad en los siguientes aspectos: modo de administración de omega-3 (algunos utilizan cápsulas y otros están incluidos en suplementos), dosis y composición de los ácidos omega-3 (2-6 g), tiempo de intervención (2 a 12 semanas), tipos de cáncer y tratamiento recibido, número de pacientes incluidos y diseño del estudio. Además de las diferencias metodológicas existen problemas por falta de adherencia al tratamiento, lo que dificulta la indicación y prescripción de los suplementos omega-3⁹³.

Aunque los mecanismos de acción de los omega-3 aún no están completamente aclarados, la acción antiinflamatoria y la modulación de la bioactividad de la membrana celular contribuyen directa o indirectamente a la inhibición de las vías proteolíticas y estimulan la síntesis proteica, mejorando la sarcopenia⁹⁴.

La suplementación oral con omega-3 es un método no invasivo, con un costo relativamente bajo y pocos efectos adversos, el más común la dispepsia⁹⁵.

Se recomienda comenzar la suplementación con EPA y DHA en situación de pre-sarcopenia, para prevenir su inicio y si ya está establecida minimizar su progresión.

La suplementación con HMB ha sido objeto de estudio desde principios de los años 90 al concluir que en situación de estrés o trauma severo tenía beneficios para minimizar la proteólisis. Las primeras investigaciones realizadas por *Nissen et al*, apuntaban que una suplementación de 1.5-3 g/día de HMB durante 3 semanas, tenía un efecto en la disminución de la proteólisis relacionada con el ejercicio intenso, reducía los niveles de los marcadores de daño muscular como creatin-fosfo-kinasa (CPK) y de lactato deshidrogenasa (LDH)⁹⁶⁻⁹⁷. Además, la administración de suplementos en sujetos con o sin práctica de ejercicio encuentra diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa libre de grasa y en la disminución de la masa grasa, a favor de la combinación⁹⁸. La asociación de HMB y ejercicio ha demostrado la disminución del daño muscular y la degradación proteica, pero el ejercicio tiene que tener una intensidad adecuada para que la suplementación sea eficaz. En cáncer, el cuerpo humano precisa del consumo de las reservas de proteínas y grasa. La mayoría de los estudios establecen que la dosis óptima de suplementación con HMB es de 3 g/día para mantener las reservas proteicas, ya que dosis de hasta 6 g/día no han demostrado efectos en la fuerza y masa muscular⁹⁹.

La dosis y duración de la suplementación con HMB no ha sido establecida, sin embargo, la mayoría de los estudios refieren que un aporte de 2-3 g/día durante un período de 2 a 8 semanas, sería beneficioso, sin comunicar efectos secundarios¹⁰⁰. *Ratchmacher et*

al, en su estudio de casos y controles en pacientes sanos, pacientes con VIH y pérdida de peso, y pacientes con cáncer y desnutrición aguda objetiva que la suplementación se asoció significativamente ($p < 0.03$) a una mejora de la sarcopenia, del estado emocional, de la debilidad física y de mejoras analíticas⁷³.

Aunque el número de estudios es reducido, la suplementación con HMB está ligada a la mejora de la integridad muscular, a la disminución del daño proteolítico, mejora la función del sistema inmune y la proliferación de linfocitos T, además, disminuye la liberación de IL-1, IL-6 y TNF α , lo que podría considerarse como inmunomodulador en pacientes con el sistema inmune comprometido como son los pacientes oncológicos¹⁰¹⁻¹⁰².

Es importante continuar con investigación clínica de HMB para establecer dosis y tiempos adecuados en los pacientes con riesgo de padecer o que ya tienen establecida la sarcopenia secundaria a cáncer.

Los beneficios del ejercicio durante y después del tratamiento oncológico han sido revisados en distintos estudios. Fuller JT, et al, han publicado en *British Journal of Sports Medicine* en 2018 una revisión que incluye 140 metaanálisis analizando el efecto positivo del ejercicio en el manejo de la función física y la mejora de la calidad de vida en pacientes con cáncer tras tratamiento oncológico¹⁰³. El 75 % de los trabajos revelan un beneficio estadísticamente significativo. Ningún estudio refiere los componentes del ejercicio, la prescripción, sus métodos o la adhesión a lo prescrito. Se considera que los ejercicios de resistencia son productivos a partir de las 12-24 semanas¹⁰⁴. Según los estudios analizados el entrenamiento de resistencia es el más efectivo para combatir la sarcopenia y sus efectos a través del tiempo¹⁰⁵. El entrenamiento de resistencia consiste en la utilización de la fuerza para lograr la contracción muscular, y así incrementar la resistencia anaeróbica, la fuerza muscular y el tamaño de los músculos. En la actualidad se necesitan más estudios que continúen aportando una visión más clara sobre la utilización e integración del entrenamiento de resistencia en sarcopenia secundaria al cáncer.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

La combinación de los suplementos con omega-3, HMB y ejercicio para el tratamiento preventivo y activo de la sarcopenia secundaria a cáncer desarrolla una línea de investigación prometedora para conocer los mecanismos que actúan sobre el músculo del paciente oncológico para revertir los efectos producidos por el propio tumor, el tratamiento y la respuesta al estrés del individuo.

La propuesta de nuevas aplicaciones iría dirigida a establecer esquemas homogéneos de combinaciones de suplementos (omega-3 y HMB) y ejercicio para prevención y tratamiento de sarcopenia. Evaluando la influencia de la terapia durante y tras el tratamiento, mediante el uso de análisis de masa y fuerza muscular relacionada con calidad de vida, toxicidad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

Se podrían plantear distintos tipos de ensayos clínicos. Propongo dos tipos, en dos tipos de tumores diferentes por su evolución clínica.

SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3, HMB y EJERCICIO en pacientes con reciente diagnóstico de CÁNCER DE MAMA para tratamiento de SARCOPENIA. Impacto en calidad de vida y toxicidad a los tratamientos.

DISEÑO Y TIPO DE INTERVENCIÓN:

Ensayo clínico, controlado, prospectivo, randomizado.

2 grupos:

- Control: no recibe suplementación ni pauta de ejercicios.
- Experimental: recibe suplementación y pauta de ejercicios.
 - SUPLEMENTACIÓN: 3 g/día de Omega-3 y 3 g/día de HMB durante 12 semanas.
 - EJERCICIO: 8 ejercicios de flexión-extensión con pesas y 2 repeticiones, 3 veces a la semana.

A todas las pacientes incluidas, se les realizará una valoración nutricional y una medición de masa grasa y masa muscular con DEXA o TAC y fuerza muscular con dinamómetro antes y al finalizar el tratamiento para determinar las que eran sarcopénicas de inicio y las que han desarrollado sarcopenia durante el tratamiento.

POBLACIÓN DIANA:

Pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama que reciben tratamiento quirúrgico, quimioterápico y/o radioterápico.

SISTEMA DE RECOGIDA DE DATOS:

A cada paciente se le entregará un cuaderno de recogida de datos, donde se incluirá la cumplimentación de la pauta de ejercicios y la toma de los suplementos prescritos.

El investigador recogerá los cambios antropométricos de la paciente y analíticos.

Se realizará un test de calidad de vida al mes del inicio del tratamiento, a los 3 y a los 6 meses.

Se recogerán las toxicidades presentadas durante los distintos tratamientos.

VARIABLES DE ESTUDIO:

DEPENDIENTES:

- Masa muscular y fuerza.

INDEPENDIENTES:

- Suplementos de omega-3 y HMG.
- Ejercicio de resistencia.
- Toxicidad.
- Calidad de vida.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS DE DATOS:

1. Revisión de los datos: tipo de cáncer de mama, edad, tratamientos recibidos, cumplimiento de suplementación y ejercicio, toxicidades presentadas...
2. Agrupación y/o reducción de datos: datos de toxicidad, parámetros analíticos, datos antropométricos, datos de intervención...
3. Descripción de los sujetos estudiados: pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia, que reciben quimioterapia y radioterapia, que reciben hormonoterapia y radioterapia.
4. Análisis de los datos: analítico: análisis crudo, estratificado y multivariante.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

En base a estudios previos se sabe que la suplementación con las dosis que se van a administrar y el ejercicio, no son tóxicos para las pacientes oncológicas.

La participación será voluntaria, libre e informada. Se diseñará un consentimiento informado para la intervención que se entregará a la paciente explicando la naturaleza y finalidad de nuestro ensayo, los objetivos, métodos, beneficios calculados y posibles riesgos o incomodidades que pueda implicar. Los sujetos podrán abandonar el ensayo en cualquier momento, sin que por ello resulten perjudicados.

SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3, HMB y EJERCICIO en pacientes con reciente diagnóstico de CÁNCER DE PÁNCREAS para tratamiento de SARCOPENIA. Impacto en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

DISEÑO Y TIPO DE INTERVENCIÓN:

Ensayo clínico, controlado, prospectivo, randomizado.

2 grupos:

- Control: no recibe suplementación ni pauta de ejercicios.
- Experimental: recibe suplementación y pauta de ejercicios.
 - SUPLEMENTACIÓN: 3 g/día de Omega-3 y 3 g/día de HMB durante 12 semanas.
 - EJERCICIO: 8 ejercicios de flexión-extensión con pesas y 2 repeticiones, 3 veces a la semana.

A todos los pacientes incluidos, se les realizará una valoración nutricional y una medición de masa grasa y masa muscular con DEXA o TAC y fuerza muscular con dinamómetro antes y al finalizar el tratamiento para determinar los que eran sarcopénicos de inicio y los que han desarrollado sarcopenia durante el tratamiento.

POBLACIÓN DIANA:

Pacientes recién diagnosticados de cáncer de páncreas que reciben tratamiento quirúrgico, quimioterápico y/o radioterápico.

SISTEMA DE RECOGIDA DE DATOS:

A cada paciente se le entregará un cuaderno de recogida de datos, donde se incluirá la cumplimentación de la pauta de ejercicios y la toma de los suplementos prescritos.

El investigador recogerá los cambios antropométricos del paciente y analíticos.

Se recogerán los seguimientos realizados a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses.

Se recogerán las toxicidades presentadas durante los distintos tratamientos.

VARIABLES DE ESTUDIO:

DEPENDIENTES:

- Masa muscular y fuerza.

INDEPENDIENTES:

- Suplementos de omega-3 y HMG.
- Ejercicio de resistencia.
- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global.
- Muerte causa específica.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS DE DATOS:

1. Revisión de los datos: estadio de cáncer de páncreas, edad, tratamientos recibidos, cumplimiento de suplementación y ejercicio, toxicidades presentadas...
2. Agrupación y/o reducción de datos: datos de toxicidad, parámetros analíticos, datos antropométricos, datos de intervención...
3. Descripción de los sujetos estudiados: pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia, que reciben quimioterapia y radioterapia.
4. Análisis de los datos: analítico: análisis crudo, estratificado y multivariante.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

En base a estudios previos se sabe que la suplementación con las dosis que se van a administrar y el ejercicio, no son tóxicos para los pacientes oncológicos.

La participación será voluntaria, libre e informada. Se diseñará un consentimiento informado para la intervención que se entregará a la paciente explicando la naturaleza y finalidad de nuestro ensayo, los objetivos, métodos, beneficios calculados y posibles riesgos o incomodidades que pueda implicar. Los sujetos podrán abandonar el ensayo en cualquier momento, sin que por ello resulten perjudicados.

7. Conclusiones

La nutrición es un elemento esencial en el cuidado de los pacientes oncológicos. Tras la revisión de la literatura se puede afirmar que la sarcopenia está ligada a un incremento en el riesgo de toxicidad por quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, a un menor tiempo hasta la progresión tumoral, a mayor riesgo de morbilidad postoperatoria y finalmente a un peor pronóstico en supervivencia⁸⁰⁻⁸⁵.

Varios mecanismos relacionados con la síntesis proteica, la proteólisis, la integridad neuromuscular y el contenido en grasa muscular, participan en el inicio y la progresión de la sarcopenia. No es exclusiva de pacientes con bajo peso, puede estar presente en pacientes con IMC normal u obesos, esta variante de sarcopenia es la obesidad sarcopénica, que se produce cuando se pierde masa magra en presencia de masa grasa normal o aumentada, por lo tanto, la relación entre la reducción de masa y fuerza muscular es normalmente independiente de la masa corporal⁸⁶⁻⁹¹.

La utilización de los omega-3 (EPA y DHA) se ha analizado en distintos trabajos y el uso combinado y precoz mejora la calidad de vida de estos pacientes, pero no influyen en la supervivencia ni en la respuesta al tratamiento oncológico, aunque apuntan a que puede existir una mejor tolerabilidad a la quimioterapia. No existen suficientes hallazgos para confirmar que los omega-3 revierten los mecanismos que inducen la sarcopenia. La administración de 2-6 g/día de EPA y DHA durante 2 a 12 semanas podría minimizar la inflamación y retardar la aparición o la evolución de la sarcopenia⁵⁵⁻⁶⁸.

El hidroximetilbutirato (HMB), según ensayos in vitro e in vivo, aumenta la masa muscular y su función⁴⁵. En relación al cáncer, la información es limitada y no hay muchos trabajos que muestren su efectividad, aunque si disminuyen la pérdida de masa muscular al disminuir la degradación proteica y estimular la síntesis de proteínas. Los ensayos indican que la dosis óptima de suplementación con HMB es de 3 g/día durante 2 a 8 semanas¹⁰⁰, pero se debe continuar investigando para establecer las dosis y tiempos adecuados en los pacientes con cáncer para la reversión y prevención de la sarcopenia⁶⁹⁻⁷³. Los trabajos con resultados más prometedores en sarcopenia combinan HMB y ejercicio de resistencia.

La actividad física en los pacientes oncológicos es fundamental para el tratamiento de la sarcopenia y la caquexia tumoral, porque modula la inflamación y el metabolismo del músculo esquelético³³⁻³⁵. Las distintas modalidades de entrenamiento utilizadas en los ensayos describen mecanismos de acción diferentes. El ejercicio aeróbico estimula el metabolismo oxidativo con pobre efecto sobre la masa muscular, mientras que el

ejercicio de resistencia estimula el metabolismo anabólico, hipertrofiando el músculo³⁶⁻³⁹. Según las revisiones sistemáticas existe suficiente evidencia para considerar que el ejercicio mejora la masa y la fuerza muscular en los pacientes oncológicos durante y tras el tratamiento. Esta mejora influye en la tolerancia al tratamiento y en menor número de efectos secundarios, favoreciendo la calidad de vida de estos pacientes. El entrenamiento mixto potenciando los ejercicios de resistencia es el modelo más efectivo, pero la duración y la frecuencia no están establecidas⁷⁴⁻⁷⁹.

Finalmente, se precisan ensayos homogéneos, con mayor número de pacientes y que prescriban dosis y tiempo de suplementación de omega-3, HMB y ejercicio, ya que, la combinación de nutrición y ejercicio en el paciente oncológico para la prevención y tratamiento de sarcopenia es clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y la supervivencia global¹⁰⁶.

8. Bibliografía

1. Miján de la Torre A. Muscle wasting as a key predictor of survival in cancer patients. *Nutr Hosp.* 2016; 33 (Supl. 1): 11-16.
2. Prado C.M, Lieffers J.R, McCargar L.J, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenia obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 629-635.
3. Prado C.M, Baracos V.E, McCargar L.M, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2920-2926.
4. Awad S, Tan B.H, Cui H, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012; 31: 74-77.
5. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J.P, et al. Sarcopenia predicts early doselimiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PloS ONE.* 2012; 7: e37563.
6. Lieffers J.R, Bathe O.F, Fassbender K, et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012; 107: 931-936.
7. Molina Garrido M. J, Guillén Ponce C, Fernández Félix B.J, et al. Detección y evaluación del papel de la sarcopenia en ancianos con cáncer tratados con quimioterapia. Proyecto ONCOSARCO. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017; 52 (3): 146-151.
8. Collins J, Noble S, Chester J, et al. The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review. *BMJ.* 2014; 4: 1-18.
9. Veasey-Rodrigues H, Parsons H.A, Janku F, et al. A pilot study of temsirolimus and body composition. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013; 4: 259-65.
10. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y.I, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013; 100: 1523-1530.
11. Deng C.Y, Lin Y.C, Wu J.S, et al. Progressive sarcopenia in patients with colorectal cancer predicts survival. *American Journal of Roentgenology.* 2018; 210 (3): 526-532.

12. Caan B.J, Cespedes Feliciano E.M, Prado C.M, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (6): 798-804.
13. Cespedes Feliciano E and Chen W.Y. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early stage breast and colorectal cancer. *Proc Nutr Soc.* 2018; 77 (4): 382-387.
14. Ryan A.M, Power D.G, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016; 75: 199-211.
15. Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 398-406.
16. Otsuji H, Yokoyama Y, Ebata T, et al. Preoperative sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *World J Surg.* 2015; 39: 1494-1500.
17. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y.I, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013; 100: 1523-1530
18. Rosemberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status on the older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 1231-1233.
19. Cruz-Jentoft A.J, Baeyens J.P, Bauer J.M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European working on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412-423.
20. Fielding R.A, Vellas B, Evans W.J, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12 (4): 249-256.
21. Chen L.K, Liu L.K, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (2): 95-101.
22. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pretherapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clinical Nutrition.* 2018; 37: 1101-1113.
23. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10 (2): 90-99.

24. Dodson S, Baracos V.E, Jatoi A, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Ann Rev Med.* 2011; 62: 265-279.
25. Egerman M.G and Glass D.J. Signaling pathways controlling muscle mass. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014; 49 (1): 59-68.
26. Argilés J. M, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. 2014; 14: 754-762.
27. Fukushima H, Fujii Y and Koga F. Metabolic and molecular basis o sarcopenia: implications in the management of urothelial carcinoma. In. *J. Mol. Sci.* 2019; 20 (760): 1-14.
28. Leger B, Cartoni R, Praz M, et al. Akt signalling through GSK-3beta, mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J. Physiol.* 2006, 576, 923–933.
29. Alway S.E, Mohamed J.S and Myers M.J. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia. *Exerc Sport Sci Rev.* 2017; 45 (2): 58-69.
30. Aversa Z, Costelli P and Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9 (5): 369- 382.
31. Pring E.T, Malietzis G, Kennedy R.H, et al. Cancer cachexia and myopenia. Update on management strategies and the direction of future research for optimizing body composition in cancer. A narrative review. *Cancer Treatment Reviews.* 2018; 70: 245-254.
32. Tessier A.J and Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients.* 2018; 10: 1099-1116.
33. Gould D.W, Lahart I, Carmichael A.R, et al. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia sarcopenia muscle.* 2013; 4 (2): 111-124.
34. Dimoes D.C.M and Vogiatzis I. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD? *J Thorac Dis.* 2018; 10 (12): S1367-1376.
35. Aschcraft K.A, Betof Warner A, Jones L.W, et al. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2018; 29: 16-24.
36. Bowen T.S, Schuler G and Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2015; 6: 197-207.

37. Beaudart C, Dawson A, Shaw S.C, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia. Sistematic review. *Osteopor Int.* 2017; 28: 1817-1833.
38. Hojman P, Gehl J, Christensen J.F, et al. Molecular mechanism linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metabolism.* 2018; 27 (1): 10-21.
39. Ferioli M, Zauli G, Martelli AM, et al. Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget.* 2018; 9 (17): 14005-14034.
40. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, et al. A framework for prescription in exercise-oncology research. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2015; 6: 115-124.
41. Fabian C.J, Kimler B.F and Hursting S.D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research.* 2015; 17: 62-73.
42. Seabra Malta F.A, Estadella D and Caetano Gonçalves D. The role of omega 3 fatty acids in suppressing muscle protein catabolism: a possible therapeutic strategy to reverse cancer cachexia? *Journal of functional foods.* 2019; 54: 1- 12.
43. Ewaschuk JB, Almasud A, Mazurak VC. Role of n-fatty acids in muscle loss and myosteatosis. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39: 654-62.
44. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell cancer. *Cancer.* 2011; 117: 3774-80.
45. Holecek M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2017; 8: 529-541.
46. Deutz N.E, Pereira S.L, Havs N.P, et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr.* 2013; 32 (5): 704-712.
47. Asghari Hanjani N, Farsi F, Sepidarkish M, et al. Effect of supplementation with a combination of L-arginine, L-glutamine, and hydroxy methyl butyrate on cachexia. A systematic review. *J Food Biochem.* 2018; 42: 1-9.
48. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, et al. El β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) como suplemento nutricional (II): mecanismos de acción moleculares y celulares. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (2): 597-605.
49. Wilson GJ, Wilson JM and Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutrition and Metabolism.* 2008; 5: 1-17.

50. Holecek M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017; 8: 529-541.
51. Sanz-Paris A, Camprubi-Robles M, Lopez-Pedrosa, et al. Role of oral nutritional supplements enriched with B-hydroxy-B-methylbutyrate in maintaining muscle function and improving clinical outcomes in various clinical settings. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22 (6): 664-675.
52. Asghari N, Farsi F, Sepidarkish M, et al. Effect of supplementation with a combination of L-arginine, L-glutamine, and hydroxy methyl butyrate on cachexia: A systemtic review. *Journal of Food Biochemistry*. 2018; 42: 1-9.
53. Mellar PD, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019; 8 (1): 86-101.
54. Laviano A, Di Lazzaro L and Koverech A. Conference on "Diet, nutrition and the changing face of cancer survivorship". Symposium 2: Diet for advanced and late-stage care. *Proceedings of the nutrition society*. 2018; 77: 388-393.
55. Deng HY, Hou L, Zha P et al. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell cancer after surgical resection: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019; 45: 728-735.
56. Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systemic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutrition and clinical outcomes during chemo (radio) therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Annals of Oncology*. 2018; 29: 1141-1153.
57. Aguiar Pastore Silva J, Souza Fabre ME and Linetzky Waitzberg D. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systemic review. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 359-366.
58. Morland SL, Martins KJB and Mazurak VC. N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation during cancer chemotherapy. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*. 2016; 5: 107-116.
59. Pappalardo G, Almeida A and Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*. 2015; 31: 549-555.
60. Cerchietti LC, Navigante AH, Castro MA. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer*. 2007; 59 (1): 14-20.

61. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer*. 2009; 101:1978-85.
62. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr*. 2014; 33:1017-23.
63. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117:1775-82.
64. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011; 117:3774-80.
65. Fearon KCH, Meyenfeldt MF, Moses AGW, et al. 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.
66. Fearon KCH, Barber M.D, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3401-3407.
67. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Oral nutritional supplements containing (w-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr*. 2010; 140: 1774-80.
68. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: A north central cancer treatment group and national institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2469-76.
69. Vallejo J, Spence M, Cheng AL, et al. Cellular and physiological effects of dietary supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and β -alanine in late middle-aged mice. *PLoS ONE*. 2016; 11 (3): 1-19.
70. Alway SE, Pereira SL, Edens NK, et al. Beta-Hydroxybeta-methylbutyrate (HMB) enhances the proliferation of satellite cells in fast muscles of aged rats during recovery from disuse atrophy. *Exp Gerontol*. 2013; 48: 973-84.
71. Berk L, James J, Schwartz A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for

- the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 2008; 16 (10): 1179-88.
72. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American Journal of Surgery*. 2002; 183 (4): 471-479.
 73. Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, et al. Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004; 28 (2): 65-75.
 74. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2017; 28: 2107-2118.
 75. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, et al. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013; 88 (3): 573-593.
 76. Adams SC, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 158: 497-507.
 77. Hojan K, Milecki P, Molinska-Glura M, et al. Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal woman during endocrine therapy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49 (3): 331-9.
 78. Dawson JK, Dorff TB, Shroeder ET, et al. Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018; 18: 1-15.
 79. Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, et al. Resistance training reduces disability in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy: evidence from a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96 (1): 7-14.
 80. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32:30–9.
 81. Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75:199–211.
 82. Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2012; 6:398–406.

83. Broughman JR, Williams GR, Deal AM, et al. Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer. *J. Geriatr. Oncol.* 2015; 6:442–5.
84. Prado CM, Lieffers JR, McCarger LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 629–35.
85. Ballinger TJ, Reddy A, Althouse SK, et al. Impact of primary breast cancer therapy on energetic capacity and body composition. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172:445–52.
86. Prado CM, Baracos VE, McCarger LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:2920–6.
87. Deluche E, Leobon, Desport JC, et al. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer.* 2018; 26:861–8.
88. Mir O, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012;7: e37563.
89. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013; 100:1523–30.
90. Kawamura T, Mukuuchi R, Tokunaga M, et al. Long-term outcomes of gastric cancer patients with preoperative sarcopenia. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25:1625–32.
91. Shachar SS, Williams GR, Muss, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016; 57:58–67.
92. McDonald C, Bauer J, Capra S, et al. The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study –a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment. *BMC Cancer.* 2014; 14: 1-10.
93. Di Girolamo FP, Situlin R, Mazzuco S, et al. Omega-3 fatty acids and proteins metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2014; 17 (2): 145-150.
94. Malta FA, Estadella D, Caetano Gonçalves D. The role of omega 3 fatty acids in suppressing muscle protein catabolism: A possible therapeutic strategy to reverse cancer cachexia? *Journal of Functional Foods.* 2019; 54: 1-12.

95. Gorjao R, Momesso dos Santos CM, Afonso Serdan TD, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology and Therapeutics*. 2019; 196: 117-134.
96. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1997; 8 (6): 300-311.
97. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, et al. El β -hidroxi- β -metibultirato (HMB) como suplemento nutricional (I): metabolismo y toxicidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31 (2): 590-596.
98. Aversa Z, Bonetto A, Costelli P, et al. B-hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. *International Journal of Oncology*. 2011; 38: 713-720.
99. Molgino A, Giola G, Rossi F, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. *Amino Acids*. 2013; 45:1273-1292.
100. Bear DE, Langan A, Dimidi E, et al. B-Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact in skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and metaanalysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 109 (4). 1119-1132.
101. Salas-González AP, Sevilla-González ML. Suplementación con hidroximetilbutirato y sus efectos terapéuticos para su uso en pacientes hospitalizados. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2018; 12 (3): 140-148.
102. Cruz-Jentoft A. Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB): From experimental data to clinical evidence in sarcopenia. *Current Protein and Peptide Science*. 2018; 19 (7); 668-672.
103. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, et al. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med*. 2018; 52.
104. Hayes S, Newton RU, Spence RR, et al. The exercise and sports science Australia position statement: exercise medicine in cancer management. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2019: 1-49.
105. Neil-Sztramko SE, Winters-Stone KM, Bland KE, et al. Updated systematic review of exercise studies in breast cancer survivors: attention to the principles of exercise training. *Br J Sports Med*. 2019; 53: 504-512.
106. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol*. 2019; 29 (1): 4-13.