

**UC**

UNIVERSIDAD  
DE CANTABRIA

*Facultad de Medicina*

*Departamento de Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas*

**TESIS DOCTORAL**

ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR  
LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA  
ELECTIVA DEL CÁNCER  
COLORRECTAL:  
INMUNONUTRICIÓN ORAL  
PREOPERATORIA



Autora:

MARIA DEL CARMEN MANZANARES CAMPILLO

2014



*Facultad de Medicina*  
*Departamento de Ciencias Médicas y*  
*Quirúrgicas*

**TESIS DOCTORAL**

ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR  
LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA  
ELECTIVA DEL CÁNCER  
COLORRECTAL:  
INMUNONUTRICIÓN ORAL  
PREOPERATORIA

Director: Dr. Daniel Casanova Rituerto

Codirector: Dr. Jesús Martín Fernández

# AGRADECIMIENTOS



La materialización de esta tesis doctoral sólo ha sido posible gracias a la colaboración, comprensión y a las palabras oportunas de muchas personas, por ello, quiero expresar mi agradecimiento:

Al Doctor Daniel Casanova, director de esta tesis y Catedrático del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, por la confianza que depositó en mí, sus apreciados y relevantes aportes, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

Al Doctor Jesús Martín, Codirector de esta tesis y Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su constante y paciente seguimiento y asistencia compartiendo su tiempo de manera generosa en todo el proceso de elaboración del presente trabajo.

A los Doctores Alberto León y Mariano Amo, por su desinteresada colaboración y asistencia profesional en el desarrollo de la base de datos y estudio estadístico de esta tesis.

A la Doctora Pilar García Chico, Jefa de Servicio de Laboratorio Clínico, así como a todo su equipo, por su importante aporte y participación activa en la determinación de los parámetros analíticos de este estudio.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario de Ciudad Real por su apoyo y valiosa colaboración que, de un modo u otro, han respaldado este esfuerzo.

A las Enfermeras, Auxiliares y demás personal de la planta, quirófano y consultas de Cirugía General por su permanente disposición y desinteresada ayuda.

A Óscar, mi marido, por su apoyo de forma incondicional, que entendió mis ausencias y mis malos momentos desde un principio y que hasta el día hoy sigues dándome ánimo para terminar este proceso.

A los pacientes, sin cuya colaboración no hubiera podido realizarse este proyecto.





# DEDICATORIA





“La verdadera inmortalidad es la del aquí y el ahora, la de la plenitud anímica y la fuerza vital, la de la capacidad de habitar el presente como un amplio horizonte interminable”.

Rosa Montero (periodista)

A mis padres, a Óscar y a Jaime.





# ÍNDICE



<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>1</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>15</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>15</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>17</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>19</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>A GENERALIDADES</b> .....	<b>25</b>
<b>B TÉCNICA QUIRÚRGICA</b> .....	<b>25</b>
<i>B.1 CIRUGÍA PROGRAMADA DEL CÁNCER COLORRECTAL</i> .....	<b>25</b>
<i>B.2 CÁNCER DE COLON</i> .....	<b>27</b>
B.2.a Cáncer de colon derecho.....	27
B.2.b Cáncer de colon transverso .....	27
B.2.c Cáncer de colon izquierdo .....	28
B.2.d Cáncer de sigma .....	28
<i>B.3 CÁNCER DE RECTO</i> .....	<b>28</b>
<i>B.4 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA</i> .....	<b>29</b>
<b>C COMPLICACIONES MENORES</b> .....	<b>30</b>
<i>C.1 INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA</i> .....	<b>30</b>
C.1.a Concepto .....	30
C.1.b Factores de riesgo .....	31
C.1.c Índice de riesgo .....	33
<b>D COMPLICACIONES MAYORES</b> .....	<b>34</b>
<i>D.1 FUGA ANASTOMÓTICA</i> .....	<b>34</b>
D.1.a Concepto .....	35
D.1.b Factores de riesgo .....	35
<b>E DESNUTRICIÓN</b> .....	<b>36</b>
<i>E.1 GENERALIDADES</i> .....	<b>36</b>
E.1.a Concepto y prevalencia .....	36
E.1.b Causas y consecuencias .....	38
E.1.c Respuesta metabólica al ayuno .....	40
E.1.d Respuesta metabólica a la agresión quirúrgica .....	41
<i>E.2 EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL</i> .....	<b>43</b>
E.2.a Valoración Antropométrica .....	43
E.2.b Parámetros bioquímicos.....	44
E.2.c Métodos de Cribado .....	47

E.3	ABORDAJE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO .....	49
E.3.a	Nutrición Enteral .....	49
E.3.b	Nutrición Parenteral .....	51
E.4	INMUNONUTRICIÓN.....	52
E.4.a	Influencia de los nutrientes específicos sobre el sistema inmunológico .....	54
E.4.b	IN en el paciente oncológico gastrointestinal: evidencia clínica .....	58
	<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>61</b>
	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>65</b>
	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>69</b>
A	PRINCIPAL.....	71
B	SECUNDARIOS .....	71
	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>73</b>
A	GENERALIDADES .....	75
B	DISEÑO DE ESTUDIO .....	75
C	MUESTRA .....	75
D	ALEATORIZACIÓN .....	75
E	RECOGIDA DE DATOS .....	76
F	SUJETOS DE ESTUDIO .....	76
F.1	CRITERIOS INCLUSIÓN .....	77
F.2	CRITERIOS EXCLUSIÓN .....	77
F.3	CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO.....	78
G	DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	78
G.1	PERIODO PREOPERATORIO.....	79
G.1.a	Evaluación preoperatoria (Consulta).....	79
G.1.b	Inmunonutrición.....	81
G.2	PERIODO PERIOPERATORIO.....	83
G.2.a	Primer día preoperatorio.....	83
G.2.b	Día de la intervención quirúrgica.....	84
G.3	PERIODO POSTOPERATORIO.....	84
G.3.a	Segundo día postoperatorio .....	85
G.3.b	Quinto día postoperatorio.....	85
G.3.c	Consulta de CGD tras el alta hospitalaria .....	85
H	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA .....	85
H.1	VARIABLES RECOGIDAS.....	85
H.1.a	Relacionadas con el paciente .....	86
H.1.b	Relacionadas con la patología .....	86
H.1.c	Relacionadas con la inmunonutrición preoperatoria .....	86
H.1.d	Relacionadas con el estado nutricional preoperatorio (consulta) .....	87

H.1.e	Relacionadas con el manejo preoperatorio inmediato (primer día ingreso).....	88
H.1.f	Relacionadas con el procedimiento quirúrgico .....	88
H.1.g	Relacionadas con las complicaciones postoperatorias.....	89
H.1.h	Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio 2º día postquirúrgico .....	92
H.1.i	Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio 5º día postquirúrgico .....	92
H.1.j	Variable principal.....	92
H.1.k	Otras.....	92
I	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	92
I.1	<i>Estadística descriptiva</i> .....	92
I.2	<i>Estadística inferencial</i> .....	93
I.3	<i>Regresión</i> .....	93
	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>135</b>
	<b>RESUMEN .....</b>	<b>189</b>
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>201</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>205</b>
I.	ASPECTOS ÉTICOS.....	207
II.	INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA .....	208
III.	CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	209
III.A.	HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.....	209
III.B.	DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO .....	212
III.C.	DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO .....	213
IV.	VISADO DE INSPECCIÓN MÉDICA.....	214
V.	HOJA DE RECOGIDA DE DATOS .....	216
VI.	TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS .....	220
VII.	FINANCIACIÓN .....	221
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>223</b>





## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Hemicolectomía derecha por cáncer en el colon ascendente.	Pág. 27
<b>Figura 2.</b>	Hemicolectomía derecha ampliada por cáncer de colon en la porción proximal del colon transverso.	Pág. 27
<b>Figura 3.</b>	Hemicolectomía izquierda (A) con anastomosis colorrectal (B).	Pág. 28
<b>Figura 4.</b>	Sigmoidectomía y anastomosis colorrectal.	Pág. 28
<b>Figura 5.</b>	Anastomosis colorrectal baja mecánica con grapadora circular. Colocación de cabezal (A), unión de cabezal y yunque (B), cierre de grapadora y formación de anastomosis (C).	Pág. 28
<b>Figura 6.</b>	Operación de Hartmann.	Pág. 29
<b>Figura 7.</b>	Colectomía subtotal (A) con anastomosis ileoanal, reservorio en "J" e ileostomía de protección (B).	Pág. 29
<b>Figura 8.</b>	Clasificación de los CDC para la ISQ.	Pág. 31
<b>Figura 9.</b>	Fuga anastomótica rectal objetivada en TAC (A, flecha blanca), con extravasación de contraste (B, flecha blanca).	Pág. 35
<b>Figura 10.</b>	Respuesta metabólica al ayuno en fases iniciales (<5-7 días).	Pág. 41
<b>Figura 11.</b>	Respuesta metabólica al ayuno en fases avanzadas (>5-7 días).	Pág. 42
<b>Figura 12.</b>	Esquema del circuito de integración entre la inmunidad intestinal y la inmunidad sistémica.	Pág. 54
<b>Figura 13.</b>	Organigrama de randomización de pacientes.	Pág. 76

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Criterios de los CDC para definir una ISQ.	Pág. 30
<b>Tabla 2.</b>	Factores de riesgo relacionados con el paciente.	Pág. 32
<b>Tabla 3.</b>	Factores de riesgo relacionados con la cirugía.	Pág. 32

<b>Tabla 4.</b>	Clasificación de las intervenciones quirúrgicas según su grado de contaminación bacteriana.	Pág. 33
<b>Tabla 5.</b>	Riesgo de infección quirúrgica según puntuación NNIS.	Pág. 34
<b>Tabla 6.</b>	Incidencia fuga anastomótica en cirugía colorrectal.	Pág. 34
<b>Tabla 7.</b>	Factores de riesgo implicados en la fuga anastomótica en la cirugía colorrectal.	Pág. 36
<b>Tabla 8.</b>	Causas de desnutrición hospitalaria.	Pág. 38
<b>Tabla 9.</b>	Causas de desnutrición en el paciente oncológico.	Pág. 39
<b>Tabla 10.</b>	Mecanismos y consecuencias clínicas de la desnutrición.	Pág. 39
<b>Tabla 11.</b>	Fases de la respuesta metabólica al trauma.	Pág. 42
<b>Tabla 12.</b>	Índice de masa corporal en kg/m <sup>2</sup> (OMS).	Pág. 44
<b>Tabla 13.</b>	Determinación de proteínas plasmáticas.	Pág. 45
<b>Tabla 14.</b>	Guía ESPEN (2006): NE en paciente quirúrgico.	Pág. 50
<b>Tabla 15.</b>	Guía ESPEN (2009): NP en paciente quirúrgico.	Pág. 51
<b>Tabla 16.</b>	Inmunonutrientes.	Pág. 57
<b>Tabla 17.</b>	NRS-2002.	Pág. 80
<b>Tabla 18.</b>	Características nutricionales de Impact© oral.	Pág. 81
<b>Tabla 19.</b>	Grados de desnutrición.	Pág. 87
<b>Tabla 20.</b>	Variables descriptivas en la primera consulta.	Pág. 98
<b>Tabla 21.</b>	Variables oncológicas.	Pág. 99
<b>Tabla 22.</b>	Parámetros bioquímicos e inmunológicos en la primera consulta.	Pág. 107
<b>Tabla 23.</b>	Parámetros bioquímicos e inmunológicos en el preoperatorio.	Pág. 113
<b>Tabla 24.</b>	Variables descriptivas preoperatorias.	Pág. 114
<b>Tabla 25.</b>	Variables descriptivas quirúrgicas.	Pág. 115
<b>Tabla 26.</b>	Parámetros bioquímicos e inmunológicos en el 2º día postoperatorio.	Pág. 116

<b>Tabla 27.</b>	Parámetros bioquímicos en inmunológicos en el 5º día postoperatorio.	Pág. 116
<b>Tabla 28.</b>	Complicaciones postquirúrgicas menores y mayores.	Pág. 123
<b>Tabla 29.</b>	Complicaciones postquirúrgicas infecciosas.	Pág. 126
<b>Tabla 30.</b>	Estancia y costes asociados.	Pág. 127
<b>Tabla 31.</b>	Estancia hospitalaria total y costes medios en función de complicaciones mayores.	Pág. 128
<b>Tabla 32.</b>	Estancia hospitalaria total y costes medios en función de complicaciones menores.	Pág. 129
<b>Tabla 33.</b>	Estancia hospitalaria total y costes medios en función de complicaciones infecciosas.	Pág. 129
<b>Tabla 34.</b>	Variables descriptivas en función del segmento colorrectal afecto, en la primera consulta.	Pág. 131
<b>Tabla 35.</b>	Variables oncológicas y quirúrgicas en función del segmento colorrectal afecto.	Pág. 132
<b>Tabla 36.</b>	Complicaciones postquirúrgicas menores y mayores.	Pág. 133
<b>Tabla 37.</b>	Complicaciones postoperatorias infecciosas en función del segmento colorrectal afecto.	Pág. 133
<b>Tabla 38.</b>	Estancias en función del segmento colorrectal afecto.	Pág. 134
<b>Tabla 39.</b>	Estancias y costes en función del segmento colorrectal afecto según la presencia de complicaciones infecciosas.	Pág. 134

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b>	NRS.	Pág. 100
<b>Gráfico 2.</b>	IRN.	Pág. 100
<b>Gráfico 3.</b>	RBP (Primera consulta).	Pág. 101

<b>Gráfico 4.</b>	Transferrina (Primera consulta).	Pág. 102
<b>Gráfico 5.</b>	Albúmina (Primera consulta).	Pág. 103
<b>Gráfico 6.</b>	Prealbúmina (Primera consulta).	Pág. 103
<b>Gráfico 7.</b>	% Peso perdido (Primera consulta).	Pág. 104
<b>Gráfico 8.</b>	IMC (Primera consulta).	Pág. 105
<b>Gráfico 9.</b>	Colesterol total (Primera consulta).	Pág. 106
<b>Gráfico 10.</b>	Linfocitos totales (Primera consulta).	Pág. 107
<b>Gráfico 11.</b>	RBP (Preoperatorio).	Pág. 109
<b>Gráfico 12.</b>	Transferrina (Preoperatorio).	Pág. 109
<b>Gráfico 13.</b>	Prealbúmina (Preoperatorio).	Pág. 110
<b>Gráfico 14.</b>	Albúmina (Preoperatorio).	Pág. 111
<b>Gráfico 15.</b>	Colesterol total (Preoperatorio).	Pág. 112
<b>Gráfico 16.</b>	Linfocitos totales (Preoperatorio).	Pág. 112
<b>Gráfico 17.</b>	Tipo de cirugía.	Pág. 114
<b>Gráfico 18.</b>	RBP (5º dpo).	Pág. 117
<b>Gráfico 19.</b>	Transferrina (5º dpo).	Pág. 118
<b>Gráfico 20.</b>	Prealbúmina (5º dpo).	Pág. 119
<b>Gráfico 21.</b>	Albúmina (5º dpo).	Pág. 120
<b>Gráfico 22.</b>	Colesterol total (5º dpo).	Pág. 121
<b>Gráfico 23.</b>	Linfocitos totales (5º dpo).	Pág. 122
<b>Gráfico 24.</b>	Complicaciones postoperatorias.	Pág. 125

## ABREVIATURAS

<b>ACI:</b>	Arteria Cólica Izquierda
<b>ACM:</b>	Arteria Cólica Media
<b>ACTH:</b>	Hormona Adrenocorticotropa
<b>ADN:</b>	Ácido DesoxirriboNucleico
<b>AGL:</b>	Ácidos Grasos Libres
<b>AJCC:</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ARN:</b>	Ácido RiboNucleico
<b>ASA:</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>ASPEN:</b>	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
<b>ATP:</b>	Adenosín Trifosfato
<b>BN:</b>	Balance Nitrogenado
<b>CCR:</b>	Cáncer Colorrectal
<b>CDC:</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CGD:</b>	Cirugía General y del Aparato Digestivo
<b>cm:</b>	Centímetro
<b>cols.:</b>	Colaboradores
<b>CPA:</b>	Célula Presentadora de Antígenos
<b>CPK-MB:</b>	<i>Creatinine Phosphokinase-Myocardial Binding Isoenzyme</i>
<b>dl:</b>	Decilitro
<b>dpo:</b>	Día PostOperatorio
<b>DM:</b>	<i>Diabetes Mellitus</i>
<b>Ej.:</b>	Ejemplo
<b>ELAN:</b>	Estudio Latino Americano de Nutrición
<b>EPA:</b>	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>
<b>EPOC:</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>ESPEN:</b>	<i>European Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
<b>ETM:</b>	Exéresis Total del Mesorrecto
<b>FA:</b>	Fibrilación Auricular
<b>FISCAM:</b>	Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla la Mancha

<b>FR:</b>	Factor de Riesgo
<b>GALT:</b>	<i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>
<b>GRD:</b>	Grupo Relacionado con el Diagnóstico
<b>HGU CR:</b>	Hospital General Universitario de Ciudad Real
<b>HLA-DR II:</b>	<i>Human Leukocyte Antigen-DR II</i>
<b>HTA:</b>	Hipertensión Arterial
<b>IBRANUTRI:</b>	<i>Inquério Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalaria</i>
<b>IgA:</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG:</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM:</b>	Inmunoglobulina M
<b>IL:</b>	Interleukina
<b>IMC:</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IN:</b>	Inmunonutrición
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón- $\gamma$
<b>IPN:</b>	Índice Pronóstico Nutricional
<b>ISQ:</b>	Infección del Sitio Quirúrgico
<b>ITU:</b>	Infección del Tracto Urinario
<b>kg:</b>	Kilogramo
<b>l:</b>	Litro
<b>LHRH:</b>	Hormona Liberadora de Gonadotropina
<b>m:</b>	Metro
<b><math>\mu</math>g:</b>	Microgramo
<b><math>\mu</math>l:</b>	Microlitro
<b>mEq:</b>	Miliequivalentes
<b>min:</b>	Minuto
<b>MIR:</b>	Médico Interno Residente
<b>ml:</b>	Mililitro
<b>mmHg:</b>	Milímetros de Mercurio
<b>NK:</b>	<i>Natural Killer</i>
<b>NNIS:</b>	<i>National Nosocomial Infection Surveillance System</i>
<b>NNT:</b>	Número Necesario de pacientes a Tratar

<b>NRI:</b>	<i>Nutritional Risk Index</i>
<b>NRS:</b>	<i>Nutritional Risk Screening</i>
<b>NO IN:</b>	Grupo NO INmunonutrido
<b>NYHA:</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR:</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PaO<sub>2</sub>:</b>	Presión parcial de Oxígeno arterial
<b>PCR:</b>	Proteína C Reactiva
<b>PEG:</b>	Gastrostomía Endoscópica Percutánea
<b>PMC:</b>	Preparación Mecánica del Colon
<b>PMN:</b>	Polimorfonucleares
<b>PREDyCES:</b>	PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en España
<b>PUFA's:</b>	<i>Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids</i>
<b>RAB:</b>	Resección Anterior Baja
<b>RAR:</b>	Reducción Absoluta del Riesgo
<b>RBP:</b>	<i>Retinol Binding Protein</i>
<b>RC:</b>	Remisión Completa
<b>RCT:</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i>
<b>RRR:</b>	Reducción del Riesgo Relativo
<b>SAOS:</b>	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
<b>SÍ IN:</b>	Grupo SÍ INmunonutrido
<b>SISG:</b>	<i>Surgical Infection Study Group</i>
<b>TAC:</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TGF-<math>\beta</math>:</b>	<i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	<i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
<b>TVP:</b>	Trombosis Venosa Profunda
<b>UCI:</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UICC:</b>	Unión Internacional Contra el Cáncer
<b>UPP:</b>	Úlceras Por Presión
<b>VGS:</b>	Valoración Global Subjetiva

**VGS-GP:** Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente

**VMI:** Vena Mesentérica Inferior



# INTRODUCCIÓN



## A GENERALIDADES

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más relevantes en los países industrializados, con una elevada incidencia (1.235.108 casos/año), prevalencia y mortalidad mundial (609.051 fallecimientos/año). De forma global, constituye la tercera neoplasia con mayor número de nuevos casos en hombres (663.904 pacientes, 10 % del total de cánceres), después del cáncer de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres (571.204 pacientes, 9,4 % del total), tras el cáncer de mama<sup>1</sup>.

En España, la incidencia estimada del CCR en el año 2012 fue de 32.240 casos diagnosticados en ambos sexos, con una prevalencia a 5 años de 89.705 casos<sup>2</sup>. Si la mortalidad de dicha neoplasia es ligeramente superior al 14 %, podemos inferir que unos 14.700 pacientes fallecen anualmente por CCR en nuestro país, erigiéndose por tanto, como la segunda causa de muerte por cáncer cuando se analizan conjuntamente los casos surgidos en ambos sexos<sup>2-5</sup>.

El manejo actual del CCR precisa de un abordaje multidisciplinar (cirujanos, oncólogos, anestesistas, radiólogos, anatómo-patólogos, etc), constituyendo la exéresis quirúrgica el tratamiento de elección en la mayoría de los casos<sup>6, 7</sup>. Sin embargo, los resultados de dicho abordaje quirúrgico, tanto a corto como a largo plazo, pueden verse modificados por la aparición de complicaciones postoperatorias. Aunque no existe una clasificación de las mismas globalmente aceptada<sup>8-10</sup>, clásicamente se agrupan en menores y mayores, destacando en importancia la infección de la herida quirúrgica y la fuga anastomótica, respectivamente. Las complicaciones postoperatorias son responsables de un incremento de la morbilidad y de la mortalidad, así como de la estancia hospitalaria y por lo tanto, de los costes sanitarios<sup>11-13</sup>.

## B TÉCNICA QUIRÚRGICA

### B.1 CIRUGÍA PROGRAMADA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Los principios adecuados de la cirugía con intención curativa son la resección en bloque del tumor primitivo y el área que comprende su drenaje vasculo-linfático, con unos márgenes convenientes de seguridad, es decir, la extirpación macroscópica de todo el tejido tumoral sin evidencia de remanente neoplásico alguno<sup>14</sup>.

Existen una serie de principios comunes a todas las intervenciones<sup>14, 15</sup> :

-La vía de acceso en la cirugía convencional (abierta) con frecuencia es la laparotomía media.

-Evaluación cuidadosa de la extensión de la enfermedad con palpación y visualización de la superficie hepática en busca de nódulos sospechosos que deberán ser biopsiados. La superficie peritoneal también debe valorarse para descartar implantes metastásicos, de asiento fundamentalmente pélvico u ovárico.

-Examen externo del tumor para comprobar su localización y planear su resecabilidad. La resección incluirá al menos 5 cm de colon distal al tumor. El margen proximal dependerá de la magnitud de la resección del pedículo vasculolinfático, que se extenderá desde el mesenterio yuxtacólico hasta el origen de los troncos vasculares que drenan la zona tumoral. Deben obtenerse también unos márgenes laterales adecuados. No se ha demostrado que la clásica técnica de "no tocar" el tumor sea absolutamente necesaria, ni en estudios prospectivos aleatorizados ni con una base experimental.

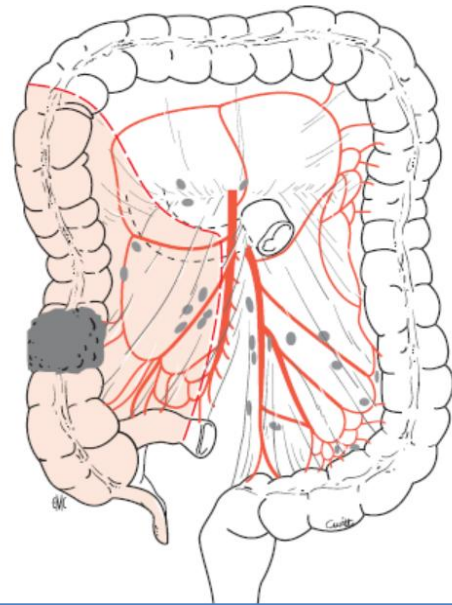
-En los casos en que pueda restablecerse la continuidad del tubo digestivo, ésta se realizará mediante la confección de anastomosis manuales o mecánicas entre los extremos proximal y distal del colon e intestino delgado. Es conveniente que los segmentos intestinales que intervienen en la anastomosis dispongan de una excelente perfusión sanguínea y que no exista tensión mecánica en la misma.

Las técnicas resectivas dependen de la localización o asentamiento del tumor en el intestino grueso, suplencia vascular y drenaje linfático y pueden enumerarse en: hemicolectomía derecha, hemicolectomía derecha ampliada, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja y colectomía subtotal. Se reserva la intervención de Miles o amputación abdominoperineal para aquellos tumores del tercio inferior rectal con invasión de la *muscularis mucosae*, y que llevará asociada la creación de un ano "contra natura" o colostomía<sup>14, 16</sup>.

## B.2 CÁNCER DE COLON

### B.2.a Cáncer de colon derecho

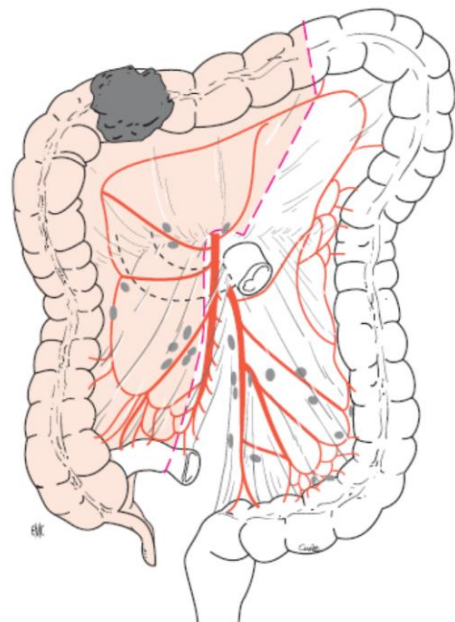
Las lesiones que asientan desde el ciego hasta la parte proximal del colon transverso presentan un tratamiento quirúrgico idéntico que consiste en la hemicolectomía derecha (Figura 1). Debe extirparse 4-6 cm de íleon terminal próximo a la válvula ileocecal hasta la porción del colon transverso, ligando los vasos ileocólicos, y cólicos derechos en su salida de la arteria mesentérica superior, y finalmente la rama derecha de la arteria cólica media (ACM) a nivel del ángulo hepático<sup>15</sup>.



**Figura 1.** Hemicolectomía derecha por cáncer en el colon ascendente.

### B.2.b Cáncer de colon transverso

La hemicolectomía derecha ampliada constituye la intervención más apropiada en la mayoría de las lesiones del colon transverso (Figura 2). Se basa en la exéresis del colon derecho y transverso irrigado por las arterias cólica derecha y media, creando una anastomosis entre el íleon terminal y el colon izquierdo proximal<sup>15</sup>.



**Figura 2.** Hemicolectomía derecha ampliada por cáncer de colon en la porción proximal del colon

### B.2.c Cáncer de colon izquierdo

La hemicolectomía izquierda (Figura 3) se reserva a tumores del colon descendente e incluye la ligadura en su raíz de la arteria mesentérica inferior y de la rama izquierda de la ACM en tumores del ángulo esplénico. La resección incluye parte del colon transverso, el colon descendente y sigmoide, hasta el promontorio sacro<sup>15</sup>.

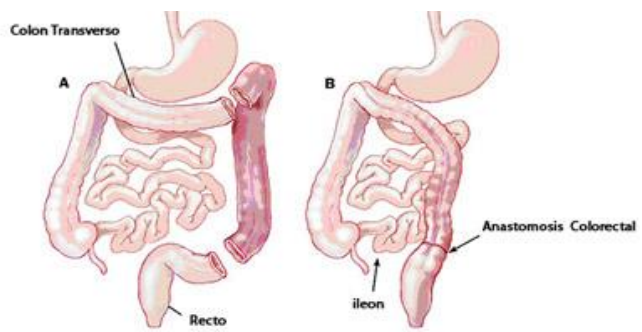


Figura 3. Hemicolectomía izquierda (A) con anastomosis colorrectal (B).

### B.2.d Cáncer de sigma

Cuando la neoplasia se localiza en el colon sigmoide, se liga la arteria mesentérica inferior proximalmente a la salida de la arteria cólica izquierda (ACI) y ésta proximalmente a su bifurcación en las ramas ascendente y descendente. Se liga también la vena mesentérica inferior (VMI) a este nivel, y se completa la sigmoidectomía (Figura 4)<sup>14</sup>.



Figura 4. Sigmoidectomía y anastomosis colorrectal.

## B.3 CÁNCER DE RECTO

Dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer del recto se incluye la *resección anterior baja* (RAB) o proctosigmoidectomía anterior con anastomosis colorrectal (Figura 5), donde se reseca la porción proximal del recto o rectosigma situada inmediatamente debajo de la reflexión peritoneal, tratando de obtener un margen de 3 a 5 cm más allá del borde palpable del tumor. Cuando el cáncer afecta a la mitad inferior del recto, se realiza la

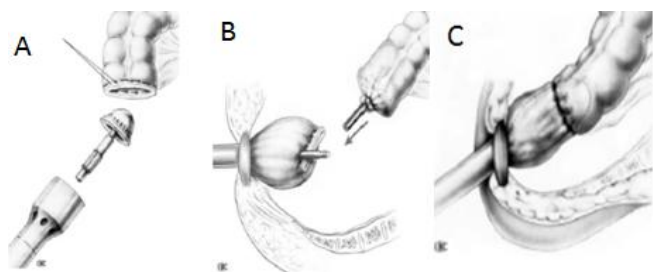


Figura 5. Anastomosis colorrectal baja mecánica con grapadora circular. Colocación de cabezal (A), unión de cabezal y yunque (B), cierre de grapadora y formación de anastomosis (C).

exéresis total del mesorrecto (ETM), determinada por una resección completa del paquete intacto del recto con su mesenterio adyacente, envuelto dentro de la fascia pélvica visceral con márgenes circunferenciales sanos. En el cáncer rectal bajo con preservación esfinteriana, se crea una anastomosis entre el colon descendente y el ano, empleando en muchos casos un reservorio en "J". Cuando esta preservación no es posible, se realiza la amputación abdominoperineal o técnica de Miles<sup>15</sup>.

La operación de Hartmann (Figura 6) es un tipo de resección que se utiliza en ocasiones para el cáncer rectal. Incluye el recto, colon sigmoide o ambos y la realización de una colostomía terminal, evitando la anastomosis y disección perineales del recto distal y perineo<sup>14</sup>.

En la colectomía subtotal se extirpa todo el colon, desde el íleon hasta el recto, realizando posteriormente una anastomosis ileorrectal en la que puede realizarse un reservorio en "J" (Figura 7)<sup>15</sup>.



Figura 6. Operación de Hartmann.

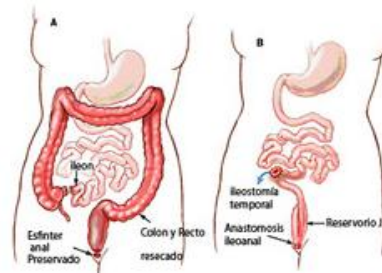


Figura 7. Colectomía subtotal (A) con anastomosis ileoanal, reservorio en "J" e ileostomía de protección (B).

#### B.4 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

El abordaje laparoscópico del cáncer colorrectal constituye en la actualidad una opción establecida para el tratamiento de esta patología. Desde la primera colectomía laparoscópica descrita en 1991<sup>17</sup>, la mejora de los instrumentos de disección, hemostasia e imagen ha permitido una evolución y perfeccionamiento constante de esta técnica. Diversos estudios han objetivado que en manos de cirujanos expertos, el abordaje laparoscópico es oncológicamente seguro y equivalente a la cirugía abierta convencional<sup>18-20</sup>. Por otro lado, parece aportar un menor dolor postoperatorio, con menor íleo paralítico y pérdida hemática, lo que supone una reducción en la estancia hospitalaria y una incorporación más rápida a la vida normal del paciente<sup>21, 22</sup>. Por tanto, la técnica laparoscópica constituye un abordaje justificado en la cirugía

programada del CCR, en creciente expansión y desarrollo en los servicios quirúrgicos digestivos.

## C COMPLICACIONES MENORES

### C.1 INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) constituye la tercera infección nosocomial más frecuente (14-16 %) y la primera entre los pacientes quirúrgicos (38 % de los mismos)<sup>23-25</sup>. La prevalencia de ISQ postoperatoria en cirugía abdominal varía del 6,7-8,5 %, según las distintas series publicadas, con un porcentaje específico en cirugía colorrectal del 3-30 % (cáncer colon: 9,4 %; cáncer de recto 1-20 %)<sup>26, 27</sup>. En el estudio del *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNIS) en 1999, su importancia se pone de manifiesto, pues se observó que el 77 % de los pacientes quirúrgicos con ISQ fallece debido a esta causa en el postoperatorio<sup>25</sup>. Asimismo, en posteriores estudios, la ISQ se asocia a un aumento de la morbilidad postoperatoria, con un incremento de la estancia hospitalaria (5-20 días por infección)<sup>28</sup> y del gasto sanitario (1.300-5.000 \$ por paciente)<sup>29-31</sup>.

#### C.1.a Concepto

La ISQ es “aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella durante los 30 días postoperatorios o hasta un año si se ha dejado un implante”<sup>32</sup>. Dicho concepto, desarrollado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a través de los estudios del NNIS y posteriormente modificado en 1992 por el *Surgical Wound Infection Task Force*, ha sido ampliamente aceptado (Tabla 1)<sup>33</sup>.

**TABLA 1. CRITERIOS DE LOS CDC PARA DEFINIR UNA ISQ\***

#### **INCISIONAL SUPERFICIAL**

INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- DRENAJE PURULENTO POR INCISIÓN SUPERFICIAL.
- CULTIVO DE MICROORGANISMOS DEL MATERIAL OBTENIDO DE LA INCISIÓN SUPERFICIAL.
- SIGNOS O SÍNTOMAS DE INFECCIÓN: DOLOR ESPONTÁNEO O A LA PRESIÓN, EDEMA LOCALIZADO, ERITEMA O CALOR Y APERTURA DELIBERADA DE LA INCISIÓN POR EL CIRUJANO, EXCEPTO SI EL CULTIVO ES NEGATIVO.
- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN INCISIONAL SUPERFICIAL POR UN CIRUJANO.



#### INCISIONAL PROFUNDA

INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN SIN IMPLANTE Y MENOS DE 1 AÑO DESPUÉS DE LA OPERACIÓN CON IMPLANTE. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- DRENAJE PURULENTO POR LA INCISIÓN PROFUNDA PERO NO DESDE EL ÓRGANO/CAVIDAD INTERVENIDO.
- DEHISCENCIA ESPONTÁNEA DE LA INCISIÓN PROFUNDA O APERTURA DELIBERADA POR EL CIRUJANO, CUANDO EL PACIENTE TIENE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES SIGNOS O SÍNTOMAS: FIEBRE (> 38° C), DOLOR LOCALIZADO O DOLOR A LA PRESIÓN, EXCEPTO SI EL CULTIVO ES NEGATIVO.
- ABSCESO U OTRA EVIDENCIA DE INFECCIÓN QUE AFECTE A LA INCISIÓN PROFUNDA, OBJETIVADO EN LA EXPLORACIÓN DIRECTA, RADIOLÓGICA, MEDIANTE ESTUDIO HISTOLÓGICO O POR REINTERVENCIÓN.
- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN INCISIONAL PROFUNDA POR UN CIRUJANO.

#### ÓRGANO/CAVIDAD

INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN SIN IMPLANTE Y MENOS DE 1 AÑO DESPUÉS DE LA OPERACIÓN CON IMPLANTE. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- DRENAJE PURULENTO A TRAVÉS DE UN DRENAJE COLOCADO EN EL ÓRGANO O CAVIDAD AFECTOS.
- CULTIVO DE MICROORGANISMOS EN MATERIAL ASPIRADO DEL ÓRGANO O CAVIDAD AFECTOS.
- ABSCESO U OTRA EVIDENCIA DE INFECCIÓN QUE AFECTE AL ÓRGANO/CAVIDAD, OBJETIVADO EN LA EXPLORACIÓN DIRECTA, RADIOLÓGICA, MEDIANTE ESTUDIO HISTOLÓGICO O POR REINTERVENCIÓN.
- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN ÓRGANO/CAVITARIA POR UN CIRUJANO.

\*Modificado de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guidelines for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20: 252.

Las ISQ se clasifican en superficiales (afectan a piel y tejido subcutáneo de la incisión), profundas (afectan al plano fascial y a los músculos) y las relacionadas con órganos/cavidades (afectan a cualquier estructura anatómica manipulada durante la intervención y distinta de la incisión)<sup>15, 32</sup> (Figura 8).

#### C.1.b Factores de riesgo

El desarrollo de una ISQ depende del equilibrio entre el sistema inmunitario del paciente y los microorganismos agresores. Este equilibrio depende de:

- Cantidad de inóculo bacteriano presente en el sitio quirúrgico.
- Tipo y virulencia del microorganismo agresor.
- Mecanismos de defensa del huésped.
- Factores de riesgo (FR). Habitualmente, se clasifican en FR relacionados con el paciente y con el procedimiento quirúrgico (Tablas 2 y 3).

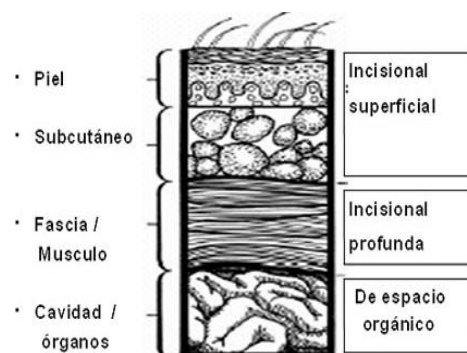


Figura 8. Clasificación de los CDC para la ISQ.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE	
FACTORES DE RIESGO	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>CONDICIÓN DEL PACIENTE</b> <sup>24, 27, 29, 31, 32, 34</sup>	
· EDAD AVANZADA (>65 AÑOS)	> INCIDENCIA DE COMORBILIDADES, NEOPLASIAS Y MALNUTRICIÓN < ÍNDICE DE REPARACIÓN TISULAR
· SEXO VARÓN	>RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE RECTO >DIFICULTAD QUIRÚRGICA: ↑TIEMPO QUIRÚRGICO
· ASA ≥ III	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD
· OBESIDAD	VASCULARIZACIÓN DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO INSUFICIENTE, ALTERACIÓN FARMACOCINÉTICA EN TEJ. GRASO DE ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS >ESPACIO MUERTO EN TEJ*. SUBCUTÁNEO EN LA INCISIÓN
· PÉRDIDA DE >10% DEL PESO	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD Y DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN
· ANERGIA	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD
<b>ENFERMEDADES PRE-EXISTENTES O CONCOMITANTES</b> <sup>23, 24, 27, 32, 34-36</sup>	
· TABAQUISMO	↓ PERFUSIÓN TISULAR DE O <sub>2</sub>
· ALCOHOLISMO	ALTERACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE NEUTRÓFILOS Y COMPLEMENTO
· ANEMIA	↓ PERFUSIÓN TISULAR DE O <sub>2</sub>
· DIABETES	↓ FUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS, ALTERACIÓN DE MICROVASCULATURA
· NEOPLASIA	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD Y DESNUTRICIÓN
· INFECCIONES A DISTANCIA	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD, AUTO-CONTAMINACIÓN
· ENFERMEDADES CRÓNICAS	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD Y DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN
<b>MEDICACIONES PREVIAS O CONCOMITANTES</b> <sup>26, 32, 34, 37, 38</sup>	
· QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA	↓ PRODUCCIÓN DE NEUTRÓFILOS Y LINFOCITOS
· ESTEROIDES	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD

\*TEJ.: Tejido

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA	
FACTORES DE RIESGO	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>FASE PREOPERATORIA</b> <sup>24, 27, 32, 34, 39</sup>	
· ESTANCIA PREOPERATORIA PROLONGADA	CAMBIO DE FLORA NORMAL POR FLORA HOSPITALARIA >EXPOSICIÓN A INFECCIONES
· PROCEDIMIENTO URGENTE	<PREPARACIÓN DEL PACIENTE , >PORCENTAJE DE CIRUGÍA SUCIA
· PREPARACIÓN INTESTINAL	CONTAMINACIÓN CUTÁNEA SI VERTIDO DE HECES LÍQUIDAS
· RASURADO DEL CAMPO QUIRÚRGICO	LESIÓN DE BARRERA CUTÁNEA
· NO DESINFECCIÓN CUTÁNEA	NO ↓ DE INÓCULO CUTÁNEO QUE PUEDE CONTAMINAR HERIDA
· NO UTILIZACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	MAYOR CONTAMINACIÓN BACTERIANA DE HERIDA QUIRÚRGICA
<b>FASE OPERATORIA</b> <sup>24, 26, 27, 32, 34, 38-42</sup>	
· TIPO DE CIRUGÍA	CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA
· CREACIÓN/REVISIÓN/CIERRE DE OSTOMÍA	CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA
· CIRUGÍA ABIERTA	> LESIÓN DE BARRERA CUTÁNEA
· PROLONGADO TIEMPO QUIRÚRGICO (≥ 3 H)	> TRAUMA TISULAR DE PARED ABDOMINAL > EXPOSICIÓN A MICROORGANISMOS

· COLOCACIÓN DE PRÓTESIS · UTILIZACIÓN DE DRENAJES	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD RUPTURA DE BARRERA CUTÁNEA
· TÉCNICA QUIRÚRGICA INCORRECTA	DISECCIÓN EXTENSA, HEMOSTASIA DEFECTUOSA, ABUSO DEL ELECTROCAUTERIO, MATERIAL DE SUTURA TRAUMÁTICO: ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD
· HIPOTERMIA	+ VASOCONSTRICCIÓN: ↓ FUNCIÓN LINFOCITOS T, NEUTRÓFILOS, RADICALES LIBRES DE O <sub>2</sub> Y ÓXIDO NÍTRICO
· HIPOTENSIÓN (↓ O <sub>2</sub> TISULAR)	↓ RADICALES LIBRES O <sub>2</sub> , ACCIÓN OXIDATIVA DE NEUTRÓFILOS
· TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA	ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD
· HIPERGLUCEMIA (>140 mg/dl)	↓ FUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS ↓ FORMACIÓN DE HIDROXIPROLINA EN HERIDA: ↓ REPARACIÓN TISULAR
· SOBRECARGA DE FLUÍDOS IV	EDEMA TISULAR: DIFICULTAD CICATRIZACIÓN
<b>FASE POSTOPERATORIA<sup>28</sup></b>	
DOLOR POSTQUIRÚRGICO	↑ CATECOLAMINAS: ESTIMULACIÓN DE VASOCONSTRICCIÓN Y ↓ DE LA PRESIÓN PARCIAL DE O <sub>2</sub> TISULAR
FUGA ANASTOMÓTICA	CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

### C.1.c Índice de riesgo

Tradicionalmente, el riesgo de la ISQ se ha correlacionado según el tipo de cirugía (Tabla 4). Sin embargo, esta clasificación sólo tiene en cuenta los factores bacterianos relacionados con la infección de la herida, de forma que constituye un método impreciso para clasificar diferentes cirugías y variados pacientes en una misma categoría<sup>15, 33</sup>. El índice NNIS de riesgo de ISQ (Tabla 5), el más empleado en la actualidad, es específico para cada intervención e incorpora factores adicionales que tienen una relación independiente con la ISQ:

-Clasificación ASA ≥ III (1 punto).

-Cirugía contaminada o sucia (1 punto).

-Duración de la intervención superior al tiempo medio estimado (según el tipo de cirugía) (1 punto)<sup>32</sup>.

TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS SEGÚN SU GRADO DE CONTAMINACIÓN BACTERIANA *	
TIPO (% de infecciones esperado)	DEFINICIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA
LIMPIA (1-5 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERIDA ATRAUMÁTICA</li> <li>• SIN INFLAMACIÓN</li> <li>• SIN VIOLACIÓN DE LA TÉCNICA ASÉPTICA</li> <li>• SIN PENETRACIÓN EN TRACTO GASTROINTESTINAL, RESPIRATORIO O GENITOURINARIO</li> </ul>
LIMPIA-CONTAMINADA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERIDA ATRAUMÁTICA</li> <li>• SIN INFLAMACIÓN</li> <li>• VIOLACIÓN MENOR DE LA TÉCNICA ASÉPTICA</li> </ul>

(3-11 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PENETRACIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL, RESPIRATORIO O GENITOURINARIO CON VERTIDO MÍNIMO O CON DESCOLONIZACIÓN BACTERIANA PREVIA</li> </ul>
<b>CONTAMINADA</b> (10-17 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERIDA TRAUMÁTICA RECIENTE</li> <li>• INFLAMACIÓN O SUPURACIÓN</li> <li>• VIOLACIÓN MAYOR DE LA TÉCNICA ASÉPTICA</li> <li>• PENETRACIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL, RESPIRATORIO O GENITOURINARIO CON VERTIDO IMPORTANTE SIN DESCOLONIZACIÓN BACTERIANA PREVIA</li> </ul>
<b>SUCIA</b> (> 27 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERIDA TRAUMÁTICA ANTIGUA</li> <li>• TEJIDO DESVITALIZADO CON INFECCIÓN O PERFORACIÓN VISCERAL</li> <li>• VIOLACIÓN MAYOR DE LA TÉCNICA ASÉPTICA</li> <li>• PENETRACIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL, RESPIRATORIO O GENITOURINARIO CON VERTIDO IMPORTANTE SIN DESCOLONIZACIÓN BACTERIANA PREVIA</li> </ul>

\*Modificado de Drebin J, Mundy L. Surgical Wound Infection. En: Cameron J, editor. Current Surgical Therapy. St. Louis: Mosby, Inc.; 1998. p. 1078-1082.

TABLA 5. RIESGO DE INFECCIÓN QUIRÚRGICA SEGÚN PUNTUACIÓN NNIS *	
0 PUNTOS	1,5 %
1 PUNTO	2,9 %
2 PUNTOS	6,8 %
3 PUNTOS	13 %

\*Modificado de Dellinger EP, Ehrenkranz NJ. Surgical infections. En: Bennet JV, Brachman PS, editors. Hospital infections. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

## D COMPLICACIONES MAYORES

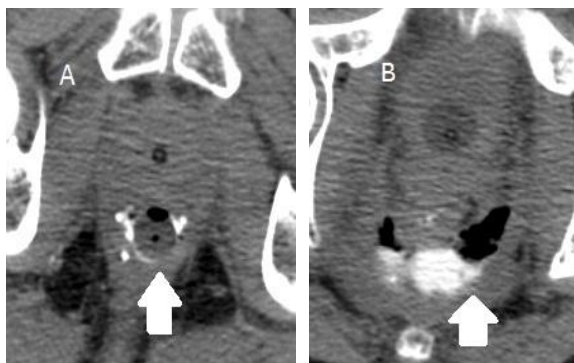
### D.1 FUGA ANASTOMÓTICA

La fuga o dehiscencia anastomótica constituye la complicación más temida en cirugía colorrectal, ya que su presencia se asocia con un incremento de la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria<sup>44, 46</sup> y recidiva del cáncer colorrectal, afectando al pronóstico oncológico del paciente<sup>12, 47-49</sup>. En la literatura, su incidencia es variable, debido a la ausencia de una definición

TABLA 6. INCIDENCIA FUGA ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL	
<b>INCIDENCIA GLOBAL<sup>43</sup></b>	
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS	(4,5- 20,6 %)
ESTUDIOS PROSPECTIVOS	(2,1- 51 %)
ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS	(0,8- 13 %)
<b>INCIDENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN<sup>44, 45</sup></b>	
COLON	(0,5- 7 %)
RECTO	(3- 21 %)*

\*Fugas subclínicas > 51 %.

estandarizada, aceptada por todos los grupos. Esta incidencia difiere según el grado de evidencia de los estudios y según la localización de la anastomosis. De forma general, presenta un amplio rango desde un 0,8 % hasta un 51 %<sup>43</sup> (Tabla 6).



**Figura 9.** Fuga anastomótica rectal objetivada en TAC (A, flecha blanca), con extravasación de contraste (B, flecha blanca).

#### D.1.a Concepto

Las definiciones de fuga anastomótica son múltiples y engloban hallazgos clínicos, radiológicos y en ocasiones, quirúrgicos. Una definición estándar fue propuesta en 1991 por el *Surgical Infection Study Group* (SISG) del Reino Unido<sup>50</sup>: “fuga del contenido luminal de una anastomosis quirúrgica entre dos vísceras huecas. El contenido luminal puede emerger a través de la herida quirúrgica o por el orificio del drenaje, o coleccionarse cerca de la anastomosis, ocasionando fiebre, absceso, sepsis, alteraciones metabólicas y/o fallo multiorgánico. La salida del contenido luminal de la zona de la anastomosis a un área adyacente localizada, detectada por pruebas de imagen, en ausencia de síntomas y signos clínicos, puede ser reconocida como una fuga subclínica”, sin embargo, no todos los grupos la utilizan.

Usualmente, las diversas definiciones hacen referencia a un estado clínico en el que se objetivan signos de peritonitis (irritación peritoneal, fiebre >38° C, taquicardia, leucocitosis >10.000/ $\mu$ l), con emisión de gas, pus o heces por los drenajes, incisión quirúrgica o ano. Puede existir evidencia radiológica, mediante una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal con o sin contraste, un enema opaco u otras pruebas, donde se objetive un absceso localizado adyacente a la anastomosis o la extravasación de contraste a través de la misma (Figura 9). Otros autores basan su definición en la necesidad de reintervención para su manejo terapéutico y su verificación en el acto quirúrgico<sup>50</sup>.

#### D.1.b Factores de riesgo

Existen múltiples factores vinculados con el paciente, el cáncer colorrectal, el procedimiento quirúrgico y el manejo perioperatorio que pueden favorecer la génesis

de esta complicación. Algunos de ellos bien establecidos, otros permanecen en estudio, y gracias a la evidencia científica, determinados factores de riesgo pueden descartarse como tales.

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA FUGA ANASTOMÓTICA EN LA CIRUGÍA COLORRECTAL			
	FR ESTABLECIDOS	FR EN ESTUDIO	NO FR
<b>FR RELACIONADOS CON EL PACIENTE</b> <sup>44, 45, 51-58</sup>	-EDAD ≥ 70 AÑOS	-CICLO LARGO DE RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA	-CICLO CORTO DE RADIOTERAPIA
	-SEXO VARÓN	-TIPO PREDOMINANTE COLÁGENO	
	-HÁBITO TABÁQUICO/ENÓLICO		
	-ASA ≥ III	-EXPRESIÓN ENZIMÁTICA DE METALOPROTEINASAS	
	-IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup>	-UTILIZACIÓN DE AINES* (CELECOXIB Y DICLOFENACO)	
	-DM*, EPOC*, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	-UTILIZACIÓN DE ESTEROIDES	
	-MALNUTRICIÓN (↓ 10 % PESO, ALBÚMINA <3 g/dl)		
	-ENFERMEDAD DE CROHN		
<b>FR RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA</b> <sup>18, 44, 58-72</sup>	-CIRUGÍA URGENTE	-TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA	-PREPARACIÓN MECÁNICA INTESTINAL
	-CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA	-SOBRECARGA DE FLÚIDOS PERIOPERATORIOS	-TIPO DE ANASTOMOSIS (MANUAL VS MECÁNICA)
	-OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	-EXPERIENCIA DEL CIRUJANO	-TIPO DE ABORDAJE (LAPAROSCÓPICO VS ABIERTO)
	-DURACIÓN CIRUGÍA > 3 HORAS	-DRENAJES PROFILÁCTICOS	
	-ANASTOMOSIS < 7 CM MARGEN ANAL	-AUSENCIA ESTOMA DE PROTECCIÓN	-OMENTOPLASTIA
	-SEPSIS ABDOMINAL INTRAOPERATORIA		
	-ETM*		
	-MOVILIZACIÓN ESPLÉNICO		
	-TENSIÓN EN ANASTOMOSIS		

\*DM: Diabetes Mellitus, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, AINES: Antiinflamatorios No Esteroides, ETM: Escisión Total del Mesorrecto.

## E DESNUTRICIÓN

### E.1 GENERALIDADES

#### E.1.a Concepto y prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la desnutrición como “la ingesta insuficiente de alimentos de forma continuada, incapaz de satisfacer las

necesidades de energía alimentaria, ya sea por absorción deficiente y/o por uso biológico ineficaz de los nutrientes consumidos”<sup>73</sup>. A nivel mundial, la desnutrición sigue constituyendo uno de los principales problemas de salud, como refleja el último informe de Naciones Unidas del 2013. Durante el período 2005-2007, 830 millones de personas sufrían desnutrición, estimándose en 870 millones los afectados entre el 2010 y 2012<sup>74</sup>.

En el ámbito hospitalario, la definición de desnutrición ha evolucionado desde el concepto bioquímico de Caldwell <sup>75</sup>: “estado patológico secundario a una deficiencia relativa o absoluta, de uno o más nutrientes, que se manifiesta clínicamente o es detectado por medio de exámenes bioquímicos, antropométricos, topográficos y fisiológicos”, hasta el metabólico de Sitges Serra: “trastorno de la composición corporal, caracterizado por un exceso de agua extracelular, déficit de potasio y masa muscular, asociado frecuentemente a una disminución del tejido graso e hipoproteïnemia, que interfiere en la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y tratamiento”<sup>76</sup>.

La significativa prevalencia de la desnutrición hospitalaria ha sido ampliamente documentada desde los años 70 y varía de un 19-80 %, según el país y el tipo de enfermos estudiados. En Brasil en 1996, el estudio IBRANUTRI<sup>75, 77</sup> (*Inquério Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalaria*) halló una desnutrición hospitalaria del 48,1 % (12,6 % desnutridos graves), similar a la obtenida en Latinoamérica en 2003 con el Estudio Latino Americano de Nutrición (ELAN)<sup>75, 77</sup>: 50,1 %. El reciente estudio PREDyCES© del 2010 (PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en ESpaña), destaca que aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes ingresados padece desnutrición, sobre todo en pacientes mayores de 70 años, que ingresan en servicios médicos, con patologías neoplásicas, respiratorias o cardiovasculares<sup>78</sup>. La prevalencia de desnutrición en los pacientes oncológicos es de un 15-40 % en el momento del diagnóstico y de hasta un 80-90 % en los casos de enfermedad avanzada, en función del tipo y extensión tumorales. Así, los tumores gástricos y pancreáticos ocasionan un deterioro nutricional rápido y progresivo (80-85 %), mientras que en los enfermos con CCR la prevalencia de desnutrición es menor (45-60 %)<sup>79, 80</sup>.

### E.1.b Causas y consecuencias

La enfermedad oncológica del paciente, que impide su correcta alimentación (sobre todo en neoplasias digestivas) y aumenta sus requerimientos nutricionales, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la falta de conciencia de los profesionales sanitarios sobre la importancia de la desnutrición en la evolución del paciente, constituyen causas que favorecen el aumento de la misma en los enfermos oncológicos hospitalizados<sup>81</sup> (Tabla 8).

TABLA 8. CAUSAS DE DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA	
AUTOR	CAUSA
<b>BUTTERWORTH<sup>82</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-AUSENCIA DE REGISTROS DE TALLA Y PESO</li> <li>-RETRASO DEL APOYO NUTRICIONAL</li> <li>-RETRASO DE LAS COMIDAS POR CAUSAS DIAGNÓSTICAS</li> <li>-INFRAUTILIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DISPONIBLES PARA VALORAR EL ESTADO NUTRICIONAL</li> <li>-REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS SIN COMPROBAR SI EL PACIENTE ESTÁ ADECUADAMENTE NUTRIDO</li> <li>-FALTA DE RECONOCIMIENTO DE LAS NECESIDADES NUTRICIONALES COMO CONSECUENCIA DE LESIONES O ENFERMEDADES</li> <li>-FALTA DE RECONOCIMIENTO DEL PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LA INFECCIÓN</li> <li>-ROTACIÓN DEL PERSONAL A INTERVALOS FRECUENTES</li> <li>-REPARTO DE LA RESPONSABILIDAD DE ASISTENCIA AL ENFERMO</li> <li>-FALTA DE COMUNICACIÓN ENTRE EL MÉDICO Y EL ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN</li> </ul>
<b>SITGES-SERRA<sup>76</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ABUSO DE SUEROS SALINOS Y GLUCOSADOS</li> <li>-MAL APROVECHAMIENTO DE LOS NUTRIENTES</li> <li>-SITUACIÓN PREVIA PROLONGADA DE AYUNO O SEMIAYUNO</li> <li>-AUMENTO DE REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES POR LA ENFERMEDAD DE BASE</li> <li>-PÉRDIDAS EXTRAORDINARIAS COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PROCESO DE BASE</li> </ul>
<b>JOHNSTON<sup>83</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ANOREXIA ASOCIADA CON EL TEMOR, EL MALESTAR Y LA ALTERACIÓN DE LA DIETA</li> <li>-FALTA DE REVISIÓN DE LAS INGESTAS NUTRITIVAS</li> <li>-IMPOSIBILIDAD DE CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES</li> <li>-FALTA DE SUPERVISIÓN DE LA INGESTA POR EL EQUIPO MÉDICO O DE ENFERMERÍA</li> <li>-LOS RESPONSABLES DE LA DIETA SUELEN SER LOS MIEMBROS MENOS ENTRENADOS</li> </ul>

\*Modificado de Abdel-iah A, Sánchez J. Importancia de la desnutrición en el paciente quirúrgico. En: Guía de actuación: Soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Barcelona: Nestlé España S. A.; 2009. p. 17.

Las causas de desnutrición en el paciente con una neoplasia digestiva hospitalizado, (Tabla 9) actúan fundamentalmente a través de cuatro mecanismos<sup>81</sup>:

- Escaso aporte de energía y nutrientes.
- Alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes.



**TABLA 9. CAUSAS DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**<sup>79, 81</sup>

<b>RELACIONADAS CON EL TUMOR</b>			
-ALTERACIONES DEL APARATO DIGESTIVO -ALTERACIONES METABÓLICAS -PRODUCCIÓN DE SUSTANCIAS CAQUECTIZANTES			
<b>RELACIONADAS CON EL PACIENTE</b>			
-ANOREXIA Y CAQUEXIA ONCOLÓGICAS -FACTORES PSICOLÓGICOS			
<b>RELACIONADAS</b>	<b>CON</b>	<b>EL</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
<b>ONCOLÓGICO</b>			
-CIRUGÍA -RADIOTERAPIA -QUIMIOTERAPIA			

- Aumento de las necesidades.
- Alteraciones en el metabolismo de los nutrientes.

En la actualidad, la desnutrición se clasifica en: desnutrición aguda (marasmo), desnutrición crónica (kwashiorkor) y mixta (combinación de marasmo y kwashiorkor), siendo esta última forma la más frecuente de desnutrición hospitalaria<sup>75, 84, 85</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la desnutrición son numerosas y su severidad está relacionada con la magnitud y duración de la deprivación nutricional<sup>79, 81, 85-87</sup> (Tabla 10).

**TABLA 10. MECANISMOS Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DESNUTRICIÓN**

ÓRGANO/SISTEMA	MECANISMO	CONSECUENCIAS CLÍNICAS
<b>MÚSCULO ESQUELÉTICO</b>	↓ATP*, ↓CAPTACIÓN GLUCOSA ↓CAPACIDAD FUNCIONAL ALTERACIÓN DE CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN	↓FUERZA MUSCULAR. ASTENIA UPP*, DEBILIDAD MUSCULAR, DIFICULTAD PARA DEAMBULAR, ALTERACIÓN AUTONOMÍA DEL PACIENTE
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	↓MASA CARDÍACA (SOBRE TODO VENTRÍCULO IZQUIERDO) ↓ÍNDICE CARDÍACO, ↓RENDIMIENTO CARDÍACO	BRADICARDIA, SÍNCOPE, HIPOTENSIÓN EDEMAS, ALARGAMIENTO DEL QT ↑RIESGO DE TVP*, ARRITMIAS ↓CAPACIDAD Y TOLERANCIA AL EJERCICIO
<b>APARATO RESPIRATORIO</b>	↓MOVILIDAD TORÁCICA ATROFIA DIAFRAGMÁTICA ↓CAPACIDAD VITAL FORZADA Y ↑VOLUMEN RESIDUAL=> ↑ COMPLIANCE ALTERACIÓN DE SISTEMA DE CONTROL DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES	ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRÓNICA TIPO ENFISEMA >RIESGO DE BRONCONEUMONÍAS
<b>TRACTO GASTROINTESTINAL E HÍGADO</b>	↓SECRECIÓN IgA* ALTERACIÓN DE ENTEROCITOS: ATROFIA DE MICROVELLOSIDADES, ↓ABSORCIÓN INTESTINAL, ↑PERMEABILIDAD INTESTINAL ↑PRODUCCIÓN CUERPOS CETÓNICOS ↑NEOGLUCOGÉNESIS	ANOREXIA GLOSITIS ATRÓFICA NAUSEAS, VÓMITOS, DIARREA, GASTRITIS HEMORRÁGICA MALDIGESTIÓN, MALABSORCIÓN ESTEATOSIS HEPÁTICA
<b>SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO</b>	↓INSULINA, IGF-1*, T3, T4 ↓TESTOSTERONA, ESTRÓGENOS, LHRH* ↑ACTH* ↓ÍNDICE METABÓLICO BASAL	AMENORREA HIPOTERMIA DEBILIDAD MUSCULAR, CONFUSIÓN, ALTERACIÓN DE LA COORDINACIÓN

<b>SISTEMA INMUNE</b>	<b>MECANISMOS DE RESPUESTA NO ESPECÍFICA:</b> ALTERACIÓN FUNCIÓN CPA* DE LOS MACRÓFAGOS ALTERACIÓN FUNCIÓN BACTERICIDA DE PMN* ↓CITOKINAS POR MACRÓFAGOS ↓REACTANTES DE FASE AGUDA ↓C3, C4 DEL COMPLEMENTO <b>INMUNIDAD CELULAR</b> ↓LINFOCITOS T-HELPER ALTERACIÓN COCIENTE CD4/CD8 ↓LINFOCINAS POR LINFOCITOS-T ACTIVADOS ↑ACTIVIDAD DESTRUCTORA LINFOCITOS NK* ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA	↑RIESGO DE INFECCIONES
<b>PIEL Y FANERAS</b>	DÉFICIT DE MICRONUTRIENTES ADELGAZAMIENTO ↓ELASTICIDAD	ENLENTECIMIENTO DE CICATRIZACIÓN PIEL SIN BRILLO, SECA, UPP PELO QUEBRADIZO
<b>ESFERA PSICOLÓGICA</b>	DÉFICIT DE MICRONUTRIENTES	DEPRESIÓN, ANSIEDAD ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

\*ATP: Adenosín Trifosfato; UPP: Úlceras Por Presión; TVP: Trombosis Venosa Profunda; IgA: Inmunoglobulina A; IGF-1: Factor de Crecimiento tipo Insulínico-1; LHRH: Hormona Liberadora de Gonadotropina; ACTH: Hormona Adrenocorticotropa; CPA: Célula Presentadora de Antígenos; PMN: Polimorfonucleares; Linfocitos NK: Linfocitos *Natural Killer*.

Los pacientes desnutridos presentan, por tanto, mayor morbilidad y mortalidad postquirúrgica, lo que implica un incremento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios asociados de hasta el 50 %, así como un empeoramiento en la calidad de vida percibida, con respecto de los pacientes no desnutridos<sup>79, 81, 88, 89</sup>.

### E.1.c Respuesta metabólica al ayuno

En las fases iniciales del ayuno, bajo la influencia de la disminución de la insulina y el aumento del glucagón, la glucogenólisis hepática aporta unas reservas limitadas ( $\leq 100$  g) para el mantenimiento de la glucosa sistémica. Tras 12-14 horas de ayuno se inicia la gluconeogénesis hepática, a partir de glicerol, aminoácidos (glutamina y alanina) y lactato. La mayor parte de la glucosa obtenida está destinada a nutrir al cerebro, mientras que los ácidos grasos libres (AGL) y los cuerpos cetónicos serán el sustrato energético del resto del organismo (Figura 10)<sup>75, 85, 90</sup>.

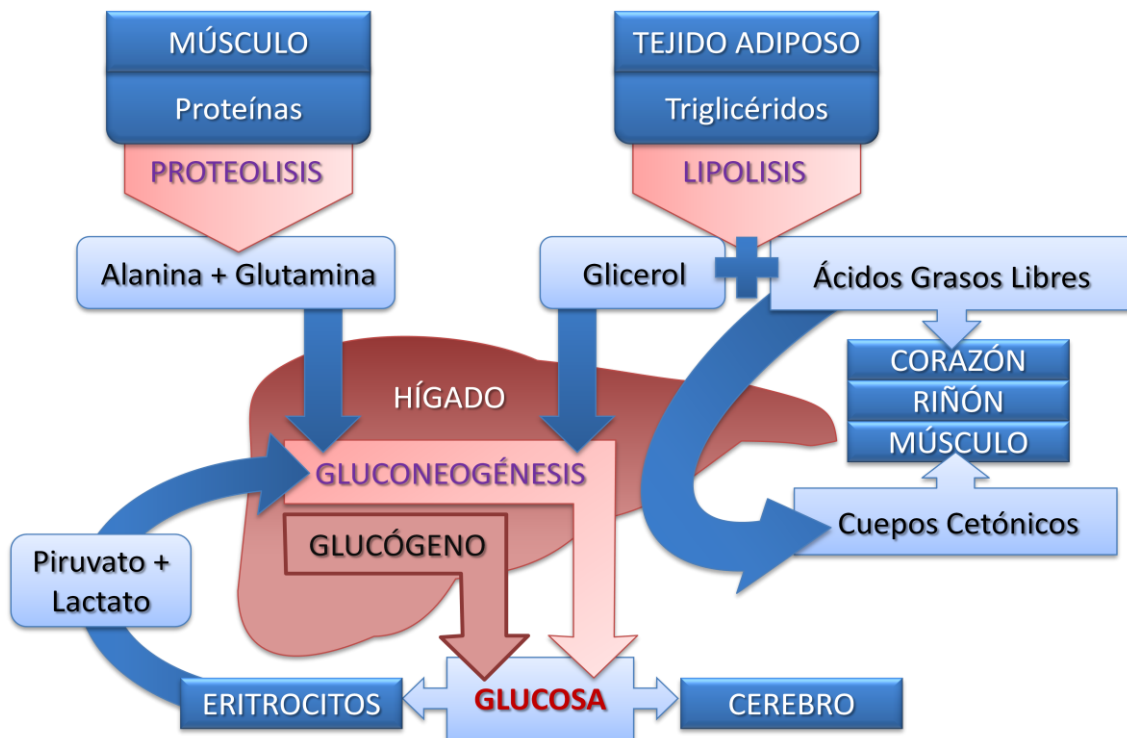


Figura 10. Respuesta metabólica al ayuno en fases iniciales (<5-7 días).

En caso de ayuno prolongado (>5-7 días), la pérdida proteica de 75 gramos diarios se hace insostenible, puesto que afecta a proteínas que son imprescindibles para otras funciones. Disminuye la glucemia y la gluconeogénesis también es realizada en el riñón. La utilización de los cuerpos cetónicos se reduce, y su aumento plasmático permite que sean utilizados como fuente de energía alternativa por el cerebro (Figura 11)<sup>75, 85, 90</sup>.

#### E.1.d Respuesta metabólica a la agresión quirúrgica

El paciente sometido a una intervención quirúrgica sufre mayor estrés, que es la respuesta del organismo frente al estímulo de la intervención, que es interpretado como nocivo.

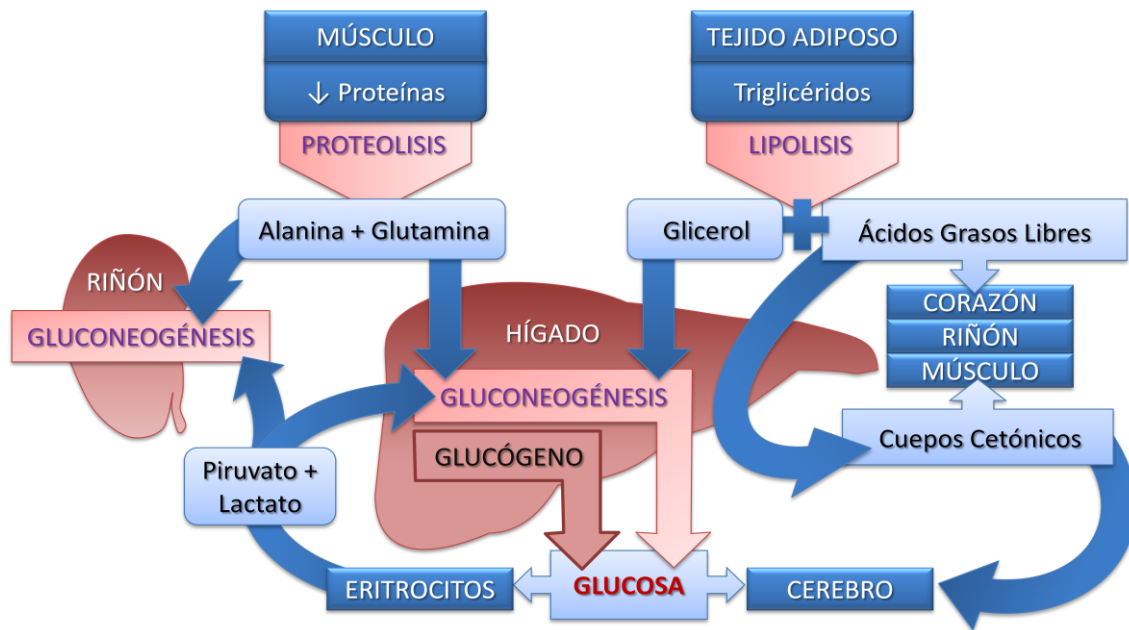


Figura 11. Respuesta metabólica al ayuno en fases avanzadas (>5-7 días).

Dicha respuesta, de tipo neuroendocrino, se basa en proporcionar sustratos energéticos para mantener las funciones vitales, reparar los órganos lesionados y mantener las constantes vitales. Esta situación también se produce en la sepsis, politraumatismos y quemaduras extensas. Los cambios metabólicos, están mediados por la liberación de citocinas, la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, junto con la hipersecreción de prolactina y hormona del crecimiento, con bajos niveles de Factor de crecimiento tipo Insulínico-1 (IGF-1) y disminución de la actividad de los ejes gonadal y tiroideo y a diferencia del ayuno, dichas modificaciones se mantienen a pesar del aporte de nutrientes<sup>90</sup>. La evolución de esta respuesta se divide en dos fases: *ebb* o hipodinámica y *flow* o catabólica<sup>85, 91</sup>(Tabla 11).

TABLA 11. FASES DE LA RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMA			
FASE <i>EBB</i> (SHOCK)	FASE <i>FLOW</i> AGUDA (CATABÓLICA)	FASE <i>FLOW</i> (ANABÓLICA)	ADAPTACIÓN
↓ PERFUSIÓN TISULAR ↓ ACTIVIDAD METABÓLICA ↓ VO <sub>2</sub> * ↓ TENSIÓN ARTERIAL ↓ TEMPERATURA	↑ GLUCOCORTICOIDES ↑ GLUCAGÓN ↑ CATECOLAMINAS LIBERACIÓN DE CITOCINAS Y MEDIADORES LIPÍDICOS PRODUCCIÓN PROTEÍNAS ↑ EXCRECIÓN DE NITRÓGENO ↑ ACTIVIDAD METABÓLICA ↑ VO <sub>2</sub> * ALTERACIÓN EN EMPLEO DE NUTRIENTES	↓ GRADUAL RESPUESTA HORMONAL ↓ RESPUESTA HIPERMETABÓLICA SE ASOCIA A RECUPERACIÓN DE PROTEÍNAS CURACIÓN DE HERIDAS EN RELACIÓN CON EL APORTE DE NUTRIENTES	

\*VO<sub>2</sub>: Consumo máximo de oxígeno.

Modificado de Ramírez S, Gutiérrez I, Domínguez A, Barba C. Respuesta metabólica al trauma. *Medicrit* 2008;5(4): 130-133.

## E.2 EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

El reconocimiento de los pacientes con CCR desnutridos o en riesgo de desnutrición es mandatorio si pretendemos identificar a aquellos sujetos que presentan un mayor riesgo de complicaciones por su propia enfermedad o los tratamientos aplicados (quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc), que podrían beneficiarse de un adecuado abordaje nutricional<sup>78</sup>.

Entre los distintos procedimientos que se utilizan de forma habitual para la valoración del estado nutricional, se encuentra la historia clínica, la exploración física, parámetros antropométricos y bioquímicos, así como métodos de cribado que aúnan los anteriores<sup>78, 92</sup>.

### E.2.a Valoración Antropométrica

El **peso** y la **talla** son las medidas antropométricas más baratas y sencillas de obtener, por lo que constituyen un buen método de valoración nutricional por su precisión, rapidez, reproductibilidad y coste-efectividad<sup>78</sup>. Mediante tablas específicas se puede obtener el peso ideal a través de la talla, sexo y la edad del paciente. También es útil hacer referencia al cambio de peso que se ha producido con respecto al habitual y su evolución en el tiempo. El más utilizado en la práctica clínica es porcentaje de pérdida de peso habitual<sup>92</sup>:

$$\% \text{ Pérdida de peso} = \frac{(\text{peso habitual} - \text{peso actual})}{\text{Peso habitual}} \times 100$$

Una pérdida involuntaria de peso superior al 10 % con respecto al habitual se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones por desnutrición, sobre todo si ésta ocurre en un tiempo inferior a seis meses<sup>78, 93-95</sup>. Sin embargo, la presencia de edemas, ascitis o un gran desarrollo tumoral pueden limitar la utilidad del peso, ya que enmascaran situaciones de desnutrición<sup>96</sup>.

El **Índice de Masa Corporal** (IMC) o índice de Quetelet es una medida que relaciona el peso con la talla (Tabla 12) y se define por la siguiente ecuación:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2$$

La OMS considera como punto de corte para la existencia de malnutrición valores inferiores a 18,5 kg/m<sup>2</sup> <sup>97</sup>.

TABLA 12. ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN Kg/m <sup>2</sup> (OMS)		
	VALORES PRINCIPALES	VALORES ADICIONALES
<b>DESNUTRICIÓN SEVERA</b>	<16,00	<16,00
<b>DESNUTRICIÓN MODERADA</b>	16,00-16,99	16,00-16,99
<b>DESNUTRICIÓN LEVE</b>	17,00-18,49	17,00-18,49
<b>INFRAPESO</b>	<18,50	<18,50
<b>NORMAL</b>	18,5-24,99	18,5-22,99 23,00-24,99
<b>SOBREPESO</b>	≥25,00	≥25,00
<b>PREOBESO</b>	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
<b>OBESO</b>	≥30,00	≥30,00
<b>OBESO TIPO I</b>	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
<b>OBESO TIPO II</b>	35,00-39,99	35,00-37,49 37,5-39,99
<b>OBESO TIPO III</b>	≥40,00	≥40,00

\* Modificado de: García de Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26(4): 701-710.

La medida de **los pliegues cutáneos** y **la circunferencia muscular del brazo** son también un método aceptable para valorar tanto el compartimento magro (muscular) como la grasa corporal. Aunque existen numerosos pliegues, los más utilizados son el tricúspital, el suprailíaco y el subescapular. Sin embargo, su utilidad puede estar limitada por la presencia de edemas o el encamamiento prolongado del paciente <sup>78, 92, 96</sup>.

## E.2.b Parámetros bioquímicos

- *Proteínas viscerales*

Las concentraciones plasmáticas de albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligadora del retinol (RBP) son una buena muestra de la situación del compartimento proteico visceral (Tabla 13).

TABLA 13. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS				
	VALOR NORMAL	DEPLECIÓN LEVE	DEPLECIÓN MODERADA	DEPLECIÓN GRAVE
<b>RBP</b>	2,6-7 mg/dl	2-2,6 mg/dl	1,5-2 mg/dl	<1,5 mg/dl
<b>TRANSFERRINA</b>	250-350 mg/dl	150-250 mg/dl	100-150 mg/dl	<100 mg/dl
<b>PREALBÚMINA</b>	18-28 mg/dl	15-18 mg/dl	10-15 mg/dl	<10 mg/dl
<b>ALBÚMINA</b>	3,5-4,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	2,1-2,7 g/dl	<2,1 g/dl

Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. Bristol-Myers-Squibb. [Acceso 19 noviembre 2011]. Disponible en: [www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_04.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf)

La vida media de la **RBP** es la más corta, siendo de 12 horas. Sus valores séricos se elevan en ancianos y ante una situación de fracaso renal o estado catabólico agudo, por lo que su utilidad clínica en la valoración de la desnutrición es menor<sup>96</sup>.

La **transferrina** tiene una vida media superior (8 días), por lo que es más sensible a cambios nutricionales recientes y es muy útil en el seguimiento de los pacientes. Su concentración puede estar falsamente incrementada ante un déficit de hierro y tras tratamientos con estrógenos; o erróneamente disminuida en la enfermedad hepática, el síndrome nefrótico y las infecciones<sup>96</sup>.

La **prealbúmina** tiene una vida media de 2 días. Ante una demanda repentina de proteínas (traumatismos o infecciones), su valor plasmático disminuye rápidamente, lo cual se acompaña de complicaciones hasta en un 40 % de los casos. No obstante, se considera el mejor parámetro para la valoración del estado nutricional en enfermos y el mejor marcador de cambios nutricionales agudos<sup>96</sup>.

La **albúmina** tiene una vida media de 18 días, por lo que constituye un mal monitor de cambios nutricionales agudos. Asimismo, cualquier modificación de la volemia, determinados estados patológicos (síndrome nefrótico, eclampsia, enteropatías pierde proteínas, insuficiencia hepática) y cualquier grado de agresión al organismo pueden producir una disminución de sus valores plasmáticos. Sin embargo, la albuminemia junto con otros métodos de cribado, es el mejor índice de laboratorio en la evaluación nutricional inicial de los pacientes, ya que tiene un alto valor predictivo positivo para prever complicaciones asociadas a la desnutrición<sup>96, 98</sup>.

- *Proteínas somáticas*

La excreción de creatinina es un buen reflejo de la masa muscular pues constituye el producto final de la degradación de la creatina, concentrada

principalmente en el músculo. De los distintos índices que se han propuesto, el **índice creatinina-altura** es el más útil en la clínica, porque es independiente de la presencia de edemas o cambios en la composición corporal y permite una cuantificación aproximada del déficit de masa muscular en casos de malnutrición. Este índice se define con la fórmula<sup>96</sup>:

$$\text{Índice creatinina - altura} = \frac{\text{Creatinina urinaria de 24 h}}{\text{Excreción normal de Cr para altura}} \times 100$$

Presenta algunas limitaciones, como los cambios experimentados en la excreción de creatinina por enfermedades renales y hepáticas o tratamientos con diuréticos; también las variaciones que se observan tras dietas ricas en proteínas o en pacientes de avanzada edad, e incluso en un mismo individuo en momentos distintos. Se acepta que valores entre el 60 % y el 80 % representan una depleción proteica moderada e inferiores al 60 %, una depleción grave<sup>92</sup>.

El **balance nitrogenado (BN)** constituye la diferencia entre el aporte de nitrógeno y las pérdidas urinarias, cutáneas y gastrointestinales. En pacientes hospitalizados, con nutrición enteral o parenteral, es útil para estimar la pérdida diaria de nitrógeno, calculando las proteínas que debemos aportar al paciente para obtener un balance nitrogenado equilibrado<sup>96</sup>.

$$\text{BN} = \frac{\text{Ingreso proteico (g/24h)}}{6,25} - \text{Nitrógeno ureico (g/24h)} + 4$$

- *Componente graso*

El colesterol cumple funciones vitales en el organismo, formando parte de la capa lipídica de la membrana celular, así como constituyendo la base de las hormonas esteroideas<sup>99</sup>. El **colesterol total** se utiliza como parámetro para evaluar el aspecto calórico de la desnutrición. En los pacientes sometidos a grados variables de estrés metabólico, el colesterol sérico puede comportarse como un reactante de fase aguda, de forma similar a las proteínas viscerales hepáticas. Si a esta situación añadimos un estado de desnutrición, la hipocolesterolemia actúa como factor predictor de un incremento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes<sup>100-102</sup>.



- *Sistema inmunitario*

La capacidad de respuesta inmunitaria, afectada en la desnutrición, puede medirse con diversos parámetros, como el **recuento total de linfocitos**, la capacidad de respuesta de los mismos y las pruebas cutáneas de sensibilidad retardada, cada vez menos utilizadas. Valores inferiores a 1600 linfocitos/ $\mu$ l son considerados como indicadores de una malnutrición leve<sup>102, 103</sup>. El valor predictivo de estas determinaciones se muestra alterado ante tratamientos quimioterápicos, corticoides, después de la cirugía, en edades avanzadas, etc<sup>92</sup>.

### E.2.c Métodos de Cribado

El método de valoración nutricional aceptado globalmente por la comunidad científica aún no se ha desarrollado. Los expertos de la ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*)<sup>104</sup> para establecer un diagnóstico nutricional recomiendan en sus guías del año 2002 utilizar la Valoración Global Subjetiva (VGS). Por el contrario, los expertos de la ESPEN (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) en sus guías del 2002 recomiendan, como primera opción para la valoración del estado nutricional en pacientes hospitalizados, el uso del NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening*)<sup>105</sup>.

- *Nutritional Risk Index (NRI)*

Combina parámetros bioquímicos y antropométricos, permitiéndonos determinar el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias<sup>106, 107</sup>:

$$\text{NRI} = 1,519 (\text{Albúmina [gr/l]}) + 41,7 (\text{peso actual/ peso usual})$$

Los puntos de corte que se consideran en este test son: >100: no presenta riesgo nutricional, 97,5-100: Riesgo leve de desnutrición, 83,5- 97,4: Riesgo moderado y <83,5: Riesgo de desnutrición elevado.

- *Índice Pronóstico Nutricional (IPN)*

Definido por Buzby y colaboradores (cols.)<sup>108</sup>, relaciona el riesgo de complicaciones postquirúrgicas con el estado nutricional preoperatorio. Se define por la ecuación:

$$\text{IPN (\%)} = 158 - 16,6 (\text{Albúmina [gr/l]}) - 0,78 (\text{Pliegue tricípital [mm]}) - 0,20 (\text{Transferrina [mg/dl]}) - 5,8 (\text{Prueba hipersensibilidad cutánea retardada})$$

Valores de IPN superiores al 40 % se asocian con un riesgo elevado de complicaciones postoperatorias<sup>96</sup>.

- *Valoración Global Subjetiva (VGS)*

Se trata de un método diseñado por Detsky y cols.<sup>109, 110</sup> en 1987, basado en datos que se derivan de la historia clínica y del examen físico del paciente, en el que se valoran las siguientes características: cambios en el peso, cambios en el consumo de alimentos, presencia de síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, estrés metabólico, pérdida de grasa subcutánea y masa muscular, así como la presencia de edema o ascitis<sup>111</sup>. Este método tiene mayor sensibilidad y especificidad que la valoración a través de medición de albúmina, transferrina, pruebas de sensibilidad cutánea, antropometría, índice de creatinina-altura o el IPN. Sin embargo, dada la subjetividad del método y la carencia de una conexión directa entre las observaciones y la clasificación de pacientes, determina que el instrumento sea más complejo que lo deseado para los propósitos de un rápido cribado<sup>112</sup>. La VGS y su forma adaptada al paciente oncológico (VGS-GP), pueden ser utilizadas para predecir qué pacientes requieren una intervención nutricional y cuáles se beneficiarían de un soporte nutricional intensivo.

Se clasifica a los pacientes en tres grupos:

- CATEGORÍA A: Pacientes con un adecuado estado nutricional.
- CATEGORÍA B: Sospecha de malnutrición o malnutrición moderada.
- CATEGORÍA C: Pacientes que presentan una malnutrición severa.

Posteriormente, se incorporó una calificación numérica de 0 a 4 puntos que sirve como guía para determinar el nivel de intervención nutricional que requiere el paciente. Una puntuación elevada indica mayor riesgo de desnutrición y una calificación  $\geq 9$  indica la necesidad de implementar tratamiento nutricional<sup>96</sup>.

- **Nutritional Risk Screening (NRS-2002)**

Este cuestionario permite evaluar el estado nutricional del paciente según la pérdida de peso, disminución de la ingesta, IMC y gravedad de la enfermedad. Clasifica a los pacientes según el riesgo nutricional en función de la puntuación total obtenida: riesgo de desnutrición ( $\geq 3$  puntos), no riesgo de desnutrición ( $< 3$  puntos). Su validez predictiva ha sido documentada al aplicarlo a un análisis retrospectivo de 128 estudios controlados y randomizados de soporte nutricional<sup>113</sup>. Se ha demostrado que los pacientes que cumplen todos los criterios de riesgo, tienen una mayor probabilidad de un diagnóstico de malnutrición que los pacientes que no cumplen esos criterios<sup>74,78, 113, 114</sup>.

### E.3 ABORDAJE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO

El manejo perioperatorio convencional de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal conllevaba una serie de prácticas (preparación mecánica intestinal, ayuno perioperatorio prolongado, cirugía abierta, descompresión nasogástrica, utilización de drenajes profilácticos, reposo absoluto, etc) que se han visto modificadas por la evidencia científica<sup>113</sup>. El óptimo control del dolor perioperatorio (anestesia/analgesia epidural)<sup>115</sup>, con profilaxis de las náuseas y vómitos, evitando la preparación mecánica intestinal<sup>61</sup> y la intubación nasogástrica<sup>116, 117</sup>, un uso selectivo de drenajes, cirugías menos invasivas (laparoscopia)<sup>118, 119</sup>, movilización precoz y reducción del ayuno y los fluidos intravenosos perioperatorios constituyen prácticas integradas en los actuales programas de rehabilitación multimodal (cirugía *fast track*)<sup>120, 121</sup> que han demostrado favorecer una rápida recuperación del paciente acortando la estancia hospitalaria y los costes asociados, sin incremento de la morbilidad y mortalidad<sup>122-126</sup>. Desde un punto de vista nutricional, sus objetivos se resumen en: integración de la nutrición en el manejo global del paciente, evitar el ayuno preoperatorio prolongado, reintroducir la dieta oral tan pronto como sea posible tras la cirugía, control de los parámetros metabólicos, disminución de los factores que promueven los estados catabólicos o que dañan la función gastrointestinal y la movilización precoz<sup>127</sup>.

#### E.3.a Nutrición Enteral

La nutrición enteral (NE) es definida como “una técnica de soporte nutricional mediante la cual se aportan nutrientes de forma directa al aparato digestivo, por vía

oral mediante fórmulas líquidas químicamente definidas o en los diversos tramos del tubo digestivo con sondas específicas”<sup>85</sup>.

La ESPEN en su guía del 2006<sup>127, 128</sup>, establece una serie de premisas con diversos grados de recomendación según la evidencia científica<sup>129, 130</sup>, en relación a la nutrición enteral en pacientes quirúrgicos (Tabla 14).

TABLA 14. GUÍA ESPEN (2006): NE EN PACIENTE QUIRÚRGICO		
	RECOMENDACIONES	GRADO
<b>GENERALES</b>	-EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES, ES INNECESARIO EL AYUNO DESDE LA MEDIANOCHE PREVIA Y LA INTERRUPTIÓN DE LA INGESTA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA.	<b>A</b>
<b>INDICACIONES</b>	-PACIENTES QUE NO SON CAPACES DE MANTENER UNA INGESTA ORAL >60 % DE LA INGESTA RECOMENDADA DURANTE MÁS DE 10 DÍAS.	<b>C</b>
	-DEBEMOS CONSIDERAR LA COMBINACIÓN CON NUTRICIÓN PARENTERAL (NP) CUANDO EL PACIENTE NO INGIERA MÁS ALLÁ DEL 60 % DE LAS CALORÍAS DIARIAS RECOMENDADAS.	<b>C</b>
	-PACIENTES CON UN RIESGO NUTRICIONAL SEVERO, DE FORMA PREOPERATORIA DURANTE 10-14 DÍAS, INCLUSO SI LA CIRUGÍA DEBE DIFERIRSE.	<b>A</b>
	-LOS PACIENTES CON UN RIESGO NUTRICIONAL SEVERO DEBEN CUMPLIR AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS: PÉRDIDA DE PESO >10-15 % EN LOS ÚLTIMOS SEIS MESES, IMC <18,5 kg/m <sup>2</sup> , VGS CATEGORÍA C, ALBUMINEMIA < 3,0 g/dl (EN AUSENCIA DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL).	<b>C</b>
	-PACIENTES NO DESNUTRIDOS EN LOS QUE ANTICIPEMOS UN AYUNO PERIOPERATORIO >7 DÍAS.	<b>C</b>
<b>CONTRAINDICACIONES</b>	-OBSTRUCCIÓN INTESTINAL O ÍLEO, SHOCK SEVERO E ISQUEMIA INTESTINAL.	<b>C</b>
<b>TIPO DE SONDA</b>	-CATÉTER DE YEYUNOSTOMÍA O SONDA NASOYEYUNAL EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA MAYOR ABDOMINAL SUSCEPTIBLES DE NE POR SONDA.	<b>A</b>
	-COLOCAR LA SONDA DISTAL A LA ANASTOMOSIS.	<b>B</b>
	-VALORAR COLOCACIÓN DE GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA (PEG) SI LA SONDA DE ALIMENTACIÓN ES NECESARIA DURANTE >4 SEMANAS.	<b>C</b>
<b>TIPO DE FÓRMULA</b>	-LOS SUPLEMENTOS ORALES, INDEPENDIEMENTE DEL RIESGO NUTRICIONAL DE LOS SUJETOS, DEBEN SER ADMINISTRADOS DE FORMA PREOPERATORIA, PREFERIBLEMENTE CON INMUNONUTRIENTES (ARGININA, ÁCIDOS GRASOS ω-3 Y NUCLEÓTIDOS) EN AQUELLOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA MAYOR ONCOLÓGICA CERVICAL, ABDOMINAL Y TRAUMATISMO SEVERO.	<b>A</b>
	-EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES ES APROPIADO LA UTILIZACIÓN DE UNA FÓRMULA ESTÁNDAR COMPLETA PROTEICA, INICIADA 5-7 DÍAS ANTES DE LA CIRUGÍA Y CONTINUADA 5-7 DÍAS DESPUÉS DE LA MISMA (EN AUSENCIA DE COMPLICACIONES).	<b>C</b>
<b>ADMINISTRACIÓN PREQUIRÚRGICA</b>	-LA ADMINISTRACIÓN DE SUPLEMENTOS ORALES Y NE ES PREFERIBLE ANTES DEL INGRESO HOSPITALARIO, FOMENTANDO SU UTILIZACIÓN EN PACIENTES QUE NO SATISFACEN CON UNA DIETA NORMAL SUS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES BÁSICOS.	<b>C</b>
	-EN VEZ DEL AYUNO DURANTE TODA LA NOCHE, EN LA MAYORÍA DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA MAYOR ES RECOMENDABLE ADMINISTRAR UNA FÓRMULA DE HIDRATOS DE CARBONO EN EL PREOPERATORIO (LA NOCHE ANTERIOR Y 2 HORAS ANTES DE LA CIRUGÍA).	<b>B</b>
	-LOS PACIENTES SIN UN RIESGO ESPECÍFICO DE ASPIRACIÓN PUEDEN INGERIR LÍQUIDOS CLAROS HASTA 2 HORAS ANTES DE LA ANESTESIA. LOS SÓLIDOS PUEDEN PERMITIRSE HASTA 6 HORAS ANTES DE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA.	<b>A</b>
<b>ADMINISTRACIÓN</b>	-LA INGESTA ORAL, INCLUYENDO LÍQUIDOS CLAROS, PUEDE INICIARSE DE FORMA PRECOZ (HORAS DESPUÉS) EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL.	<b>A</b>

<b>POSTQUIRÚRGICA</b>	-EL INICIO DE LA TOLERANCIA ORAL DEBE SER ADAPTADO SEGÚN LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL Y LA TOLERANCIA INDIVIDUALES.	<b>C</b>
	-EN PACIENTES EN LOS QUE LA NUTRICIÓN ORAL PRECOZ NO PUEDE INICIARSE, DEBE VALORARSE LA ADMINISTRACIÓN DE NE POR Sonda (PUEDE INICIARSE 24 HORAS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA), SOBRE TODO EN: PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA MAYOR POR CÁNCER GASTROINTESTINAL, CÁNCER EN CABEZA O CUELLO, TRAUMA SEVERO Y DESNUTRICIÓN SEVERA EN EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA.	<b>A</b>
	-PACIENTES CON INGESTA ORAL INADECUADA (<60 %) DURANTE MÁS DE 10 DÍAS POSTOPERATORIOS.	<b>C</b>

\*Modificado de: Weimann A, Braga M, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25: 224-244.

La NE, siempre que sea posible y segura la vía digestiva es la opción ideal frente a la NP, pues tiene una buena relación coste-beneficio y es bien tolerada por los pacientes durante el perioperatorio. La NE precoz (las primeras 24 horas postquirúrgicas), ha demostrado ser más fisiológica que la rutina convencional de dieta absoluta, fluidoterapia intravenosa y lenta progresión a la tolerancia oral, pues evita las alteraciones morfológicas y funcionales del intestino relacionadas con la agresión quirúrgica, modula la respuesta inmune e inflamatoria, favorece un balance nitrogenado positivo y permite una recuperación más rápida de la funcionalidad intestinal<sup>85, 131-133</sup>. En la literatura la NE ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de infección, la estancia hospitalaria y los costes. En comparación con la NP, la NE presenta menos complicaciones infecciosas y no infecciosas (en pacientes desnutridos con neoplasias gastrointestinales), y una relación coste-efectividad mayor, pues la NE precoz es hasta cuatro veces más económica que la NP<sup>134</sup>. Sin embargo, no podemos obviar que la NE presenta efectos adversos digestivos (30 %), mecánicos (6 %), infecciosos y metabólicos en relación con la administración por sonda, pero que globalmente, si exceptuamos la neumonía aspirativa, presentan un nivel de gravedad leve<sup>133</sup>.

### E.3.b Nutrición Parenteral

Definida como la administración de nutrientes de forma directa al torrente circulatorio, precisa de un acceso venoso para su aplicación. En la Tabla 15 se resumen las recomendaciones de la ESPEN (2009)<sup>135, 136</sup> aplicadas a pacientes quirúrgicos.

<b>TABLA 15. GUÍA ESPEN (2009): NP EN PACIENTE QUIRÚRGICO</b>		
	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>GRADO</b>
<b>INDICACIONES</b>	-CUANDO LA NE ESTÁ CONTRAINDICADA O FRACASA (RESECCIÓN INTESTINAL MASIVA, MALABSORCIÓN, FÍSTULA ENTEROCUTÁNEA, ENTERITIS RÁDICA, DIARREA GRAVE, VÓMITOS INCOERCIBLES, PACIENTES CON TRATAMIENTO ADYUVANTE E IMPOSIBILIDAD DE NE, DESNUTRICIÓN SEVERA E INTESTINO NO FUNCIONANTE.	<b>C</b>

	-EN LOS PACIENTES QUE REQUIEREN NUTRICIÓN POSTOPERATORIA ES DE PRIMERA ELECCIÓN LA NE O LA COMBINACIÓN DE NE Y NP COMPLEMENTARIA, CUANDO EL PACIENTE NO RECIBA VÍA ENTERAL MÁS ALLÁ DEL 60 % DE LAS CALORÍAS DIARIAS RECOMENDADAS.	C
<b>TIPO DE FÓRMULA</b>	-LA NP INDIVIDUALIZADA EN PACIENTES SIN COMORBILIDADES IMPORTANTES, A MENUDO, ES INNECESARIA.  -NO ES NECESARIO UNA RETIRADA PROGRESIVA DE LA NP.  -EL APORTE DE 25 Kcal/Kg (PESO IDEAL) SUMINISTRA LA CANTIDAD DE ENERGÍA DIARIA ESTIMADA EN FUNCIÓN DE LOS GASTOS Y REQUERIMIENTOS. EN SITUACIÓN DE ESTRÉS SEVERO, LOS REQUERIMIENTOS PUEDEN APROXIMARSE A 30 Kcal/Kg (PESO IDEAL).  -EN CONDICIONES DE ESTRÉS/ENFERMEDAD LA INGESTA PROTEICA DEBE SER DE 1,5 g/Kg (PESO IDEAL) O DE APROXIMADAMENTE EL 20 % DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS DIARIOS.  -LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE TODOS LOS COMPONENTES DE LA NP A LO LARGO DE 24 HORAS LOGRA EL AHORRO ÓPTIMO DE NITRÓGENO.  -LA PROPORCIÓN DE CALORÍAS EN FORMA DE PROTEÍNAS/GRASAS/GLUCOSA DEBE APROXIMARSE A 20/30/50 %. ACTUALMENTE, LA TENDENCIA ACTUAL ES INCREMENTAR LA PROPORCIÓN DE CALORÍAS DE GLUCOSA/GRASA DE 50/50 A 60/40 O INCLUSO 70/30 POR EL RIESGO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA.  -LA FÓRMULA ÓPTIMA DE NP EN PACIENTES QUIRÚRGICOS INCLUYE ÁCIDOS GRASOS $\omega$ -3.  -EN PACIENTES CON BUEN ESTADO NUTRICIONAL QUE PUEDAN NUTRIRSE VÍA ORAL O ENTERAL A PARTIR DEL 5º DÍA POSTOPERATORIO, EXISTE UNA LIGERA EVIDENCIA DE QUE LA SUPLEMENTACIÓN VITAMÍNICA Y DE ELEMENTOS TRAZA PREVIA ES MEJOR POR VÍA INTRAVENOSA.	C A B B A C C
<b>ADMINISTRACIÓN PREQUIRÚRGICA</b>	-EN LA MAYORÍA DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA MAYOR ES RECOMENDABLE ADMINISTRAR UNA FÓRMULA DE HIDRATOS DE CARBONO EN EL PREOPERATORIO INMEDIATO VÍA ORAL. SI ESTA VÍA NO ES POSIBLE, SE PUEDEN ADMINISTRAR VÍA INTRAVENOSA.  -PACIENTES CON DESNUTRICIÓN SEVERA QUE VAN A SER SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL Y NO PUEDE EMPLEARSE LA NE U ORAL: ÍLEO PROLONGADO, HIPERÉMESIS GRAVÍDICA, IMPOSIBILIDAD PARA LA NUTRICIÓN ORAL EN 5-7 DÍAS PREQUIRÚRGICOS.	A A
<b>ADMINISTRACIÓN POSTQUIRÚRGICA</b>	-EN PACIENTES DESNUTRIDOS DONDE LA NE NO ES POSIBLE O ES MAL TOLERADA.  -EN PACIENTES CON COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS QUE DAÑEN LA FUNCIONALIDAD GASTROINTESTINAL O EN AQUELLOS QUE SEAN INCAPACES DE RECIBIR O ABSORBER LA CANTIDAD ADECUADA DE ALIMENTACIÓN ORAL O NE DURANTE AL MENOS 7 DÍAS.	A A

\*Modificado de: Braga M, Ljungqvist O, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Surgery. *Clin Nutr* 2009;28: 378-386.

#### E.4 INMUNONUTRICIÓN

La capacidad para modular la actividad del sistema inmunológico a través del aporte de determinados nutrientes específicos o farmaconutrientes se denomina inmunonutrición (IN). Estos inmunonutrientes o farmaconutrientes, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera mucosa y ayudan a modular la reacción inflamatoria local, sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica<sup>137, 138</sup>.

Las dietas inmunomoduladoras actúan suprimiendo la liberación difusa y exagerada de los radicales superóxido y citocinas provenientes de la activación específica de los neutrófilos y macrófagos<sup>138</sup> y promoviendo una respuesta inmunitaria dirigida y ordenada por parte del Tejido Linfático Asociado a Intestino (GALT).

El sistema GALT es un órgano linfoide secundario que se encarga de procesar aquellos antígenos que interactúan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunológica (Figura 12). Existen dos poblaciones linfocitarias a nivel intestinal: los sitios inductivos (placas de Peyer, linfocitos peritoneales), donde se inicia la respuesta inmune tras la estimulación por un antígeno y los sitios efectores (linfocitos de la lámina propia y linfocitos intraepiteliales) que son los responsables de ejecutar y finalizar la respuesta inmunológica. Los antígenos presentes en el lumen intestinal son transportados al interior de las placas de Peyer a través de las células M, situadas en el epitelio, entre los enterocitos. Una vez en las placas, los antígenos interactúan con Células Presentadoras de Antígenos (CPA), las cuales mostrarán dichos antígenos a los linfocitos B y T inmaduros localizados en los centros germinales y en las regiones interfoliculares. Estas células inmaduras, tras ser activadas por un antígeno, son drenadas por los ganglios linfáticos regionales, y migran a través del conducto torácico hasta el torrente circulatorio. Tras recircular durante varios días, se diferencian a células efectoras maduras que migran a la lámina propia o a células memoria que migran de nuevo a las placas de Peyer<sup>137</sup>.

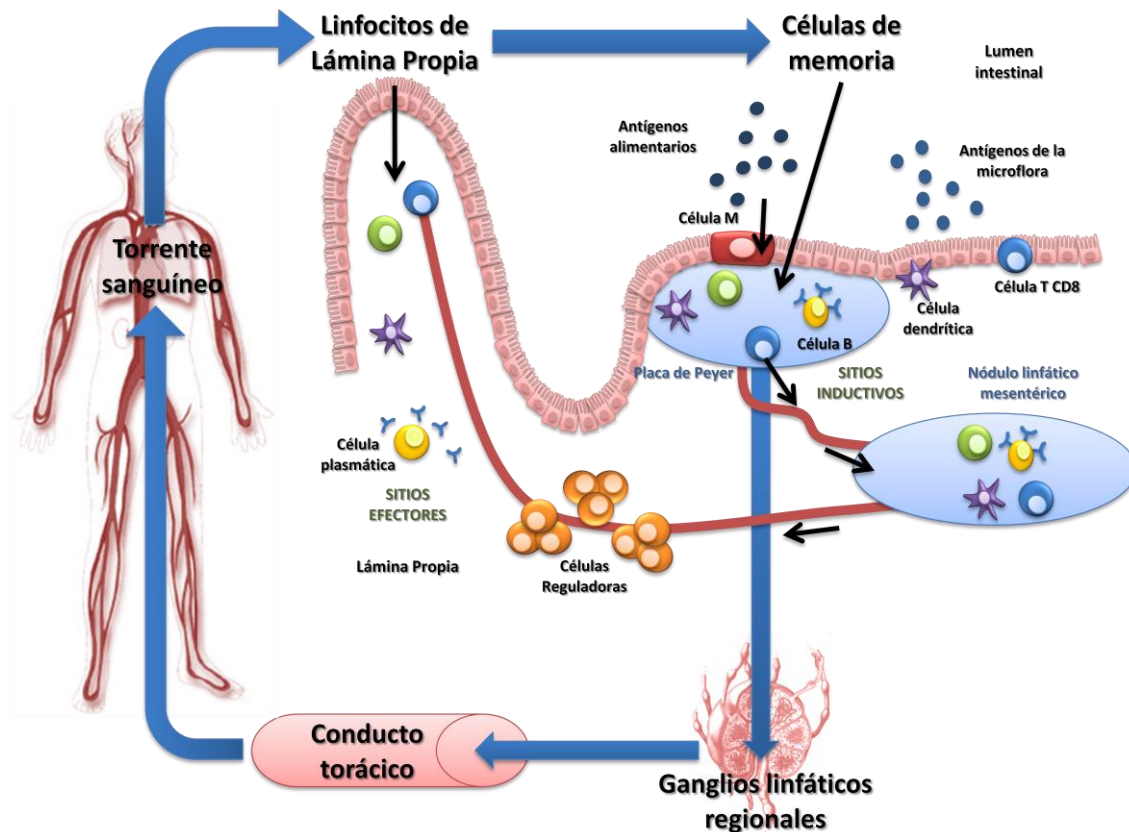


Figura 12. Esquema del circuito de integración entre la inmunidad intestinal y la inmunidad sistémica.

#### E.4.a Influencia de los nutrientes específicos sobre el sistema inmunológico

- *Glutamina*

Aminoácido no esencial ampliamente distribuido por el organismo y producido principalmente en el músculo, que puede llegar a ser esencial en determinados procesos patológicos. En personas sanas, se almacena especialmente en el tejido muscular, representando el 50 % del depósito de aminoácidos<sup>137</sup>. Tiene un papel relevante en el sistema inmunitario por múltiples vías: sustrato para la formación de arginina, precursor de la gluconeogénesis, donante de nitrógeno para la síntesis de purinas y pirimidinas y sustrato energético para los enterocitos, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células de división rápida<sup>139</sup>. Los suplementos orales de glutamina pueden mejorar la atrofia intestinal que produce su déficit, evitando la translocación bacteriana<sup>138, 140-142</sup>.



- *Arginina*

Es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las fases de crecimiento y en situaciones hipermetabólicas. Es el transportador de nitrógeno más abundante y se sintetiza fundamentalmente en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino. La arginina es el sustrato de la arginasa que da lugar a urea y ornitina, ésta última sustrato de la síntesis de prolina, glutamato y poliamidas (factores de crecimiento tisular)<sup>137</sup>. El estímulo de la síntesis de estas sustancias explica su efecto favorecedor de la cicatrización. Por otro lado, la enzima óxido nítrico sintetasa da lugar al óxido nítrico, importante vasodilatador que desempeña un papel fundamental en la regulación de la circulación sistémica y esplácnica, de forma que regula la presión arterial, favorece un estado de oxidorreducción adecuado, limita la aparición de aterosclerosis y favorece la respuesta citotóxica de las células inmunológicas. Asimismo, participa en el ciclo de la urea, regulando la detoxificación del amonio<sup>138, 141, 143, 144</sup>.

- *Ácidos grasos  $\omega$ -3*

Los ácidos grasos son componentes de la membrana celular y participan en la inhibición y estimulación de la coagulación, la división celular y el crecimiento celular. La metabolización de los ácidos grasos  $\omega$ -3 da lugar a los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosohexaenoico (DHA) que favorecen el sistema inmunitario mediante competición con el ácido araquidónico. Los Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA's) de cadena larga, favorecen la producción de prostaglandina E-3, disminuyendo la de prostaglandina E-2, que a bajas concentraciones induce la diferenciación de los linfocitos T y a mayores tiene un efecto inmunosupresor<sup>137</sup>.

La suplementación con PUFA's puede ser importante para optimizar las funciones inmunitarias, promoviendo la proliferación de las células T, la adherencia entre las células, la fluidez de la membrana y la producción de citocinas, debido a que los ácidos grasos EPA y DHA producen prostaglandinas que son menos inflamatorias y no suprimen la función inmunitaria, además de evitar que las células T tengan una hiperreacción en el proceso inflamatorio<sup>138, 141, 143, 144</sup>.

- *Nucleótidos*

Los nucleótidos son compuestos intracelulares de bajo peso molecular constituidos por una base púrica o pirimidínica, una pentosa y uno o más grupos fosfatos. Los nucleótidos de la dieta influyen en la maduración, activación y proliferación de los linfocitos, estimulan la función fagocítica de los macrófagos, modulan la respuesta de hipersensibilidad retardada, las respuestas a injertos y tumores, la producción de inmunoglobulinas y la respuesta a la infección<sup>137, 141, 144</sup>. El suplemento dietético con Ácido RiboNucleico (ARN) o con bases pirimidínicas mejora la función celular, sobre todo a las de rápido recambio, y su deficiencia deprime la función inmunológica en modelos experimentales<sup>142</sup>.

- *Vitaminas y oligoelementos*

En la actualidad, no se conocen los requerimientos exactos de vitaminas y oligoelementos que el organismo necesita durante las diferentes enfermedades<sup>142, 144</sup>.

La vitamina A juega un papel fundamental a nivel fisiológico en el mantenimiento de la integridad de los epitelios y en la estimulación de funciones específicas y no específicas del sistema inmunitario. Su déficit aumenta la incidencia de infecciones intestinales<sup>137, 138</sup>.

La vitamina C es un potente antioxidante e inhibidor de la formación de nitrosamidas (conocidos cancerígenos)<sup>137</sup>.

El déficit de hierro no sólo induce anemia sino que altera la funcionalidad de los neutrófilos y macrófagos, disminuye los linfocitos T y las células NK y altera la producción de citocinas y de IFN- $\gamma$ <sup>137</sup>.

El zinc es cofactor de numerosas enzimas implicadas en la síntesis de Ácido DesoxirriboNucleico (ADN) y en diversos procesos metabólicos. La deficiencia de zinc se ha relacionado con la involución tímica, la disminución de la actividad de los linfocitos T, macrófagos, células NK y la producción de inmunoglobulinas, lo que supone un aumento de susceptibilidad a padecer infecciones<sup>137, 138</sup>.

La acción de estos inmunonutrientes sobre el sistema inmunitario queda resumida en la Tabla 16.

**TABLA 16. INMUNONUTRIENTES**<sup>138, 140-144</sup>

INMUNONUTRIENTE	EFECTO EN SISTEMA INMUNOLÓGICO
<b>GLUTAMINA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ RESPUESTA DE CÉLULAS T A ESTÍMULOS MITOGENICOS</li> <li>↑ DIFERENCIACIÓN DE LINFOCITOS B Y PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS</li> <li>↑ FAGOCITOSIS POR MACRÓFAGOS Y ↑ ACTIVIDAD DE NEUTRÓFILOS</li> <li>↑ PRODUCCIÓN DE CITOKINAS DE LINFOCITOS TH2</li> <li>↑ PRODUCCIÓN INTERLEUKINA-4 (IL-4) Y REGULA LOS NIVELES DE IL-10</li> <li>MANTENIMIENTO DE LA FUNCIÓN DE LA BARRERA MUCOSA INTESTINAL</li> <li>ESTIMULA LA SÍNTESIS DE IgA</li> <li>PRECURSOR DE GLUTATIÓN (AGENTE ANTIOXIDANTE ENDÓGENO)</li> </ul>
<b>ARGININA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ RESPUESTA DE CÉLULAS T A ESTÍMULOS MITOGENICOS Y RETARDO DE LA RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD</li> <li>↑ CÉLULAS <i>NATURAL KILLER</i></li> <li>↑ NIVELES DE CITOKINAS CIRCULANTES</li> <li>↑ SÍNTESIS IL-4 E IL-5</li> <li>↑ PRODUCCIÓN ÓXIDO NÍTRICO</li> <li>↑ SÍNTESIS DE COLÁGENO Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS</li> <li>ESTIMULA LA LIBERACIÓN DE PROLACTINA, INSULINA, GLUCAGÓN y HORMONA DEL CRECIMIENTO</li> <li>↑ FUNCIÓN FAGOCÍTICA DE LOS MACRÓFAGOS</li> <li>PROBABLE EFECTO ANTITUMORAL</li> </ul>
<b>ÁCIDOS GRASOS ω-3/ω-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SUPRESIÓN DE LA RESPUESTA PROLIFERATIVA DE LAS CÉLULAS T A MITÓGENOS POLICLONALES</li> <li>↓ ACTIVIDAD DE CÉLULAS <i>NATURAL KILLER</i></li> <li>↓ PRODUCCIÓN DE SUPERÓXIDO Y DE LA RESPUESTA QUIMIOTÁCTICA DE NEUTRÓFILOS Y EOSINÓFILOS</li> <li>ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR Y DE LA SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR</li> <li>↓ PRODUCCIÓN DE CITOCINAS</li> <li>↑ NIVELES CIRCULANTES DE Ig Y DE INTERFERÓN-γ</li> <li>↑ PORCENTAJE DE LINFOCITOS TH</li> </ul>
<b>NUCLEÓTIDOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PROMUEVE LA SÍNTESIS DE ADN Y ARN</li> <li>MEJORA LA ACTIVIDAD DE LOS MACRÓFAGOS</li> <li>ESTIMULA DESARROLLO DE LA FLORA BACTERIANA NORMAL</li> <li>↑ PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS G, A Y M</li> </ul>
<b>VITAMINA A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS</li> <li>↑ PRODUCCIÓN FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-α (TNF-α) E IL-10</li> </ul>
<b>ZINC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ PRODUCCIÓN DE IL-6, TNF-α E IFN-γ</li> </ul>

#### E.4.b IN en el paciente oncológico gastrointestinal: evidencia clínica

La ESPEN en su guía del 2006<sup>127, 136</sup> recomienda la administración de suplementos orales, independientemente del riesgo nutricional, en sujetos sometidos a cirugía mayor oncológica cervical, abdominal y con traumatismo severo, de forma preoperatoria, preferiblemente enriquecidos con inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos) (grado de evidencia A).

Existen diversos meta-análisis en la literatura que muestran los resultados clínicos de la utilización de inmunonutrientes y que apoyan estas recomendaciones:

Beale y cols. en 1999<sup>145</sup> (12 *Randomized Controlled Trial* (RCT), 1482 pacientes) y Heys y cols. en el mismo año, 1999<sup>146</sup> [11 ensayos controlados y aleatorizados], 1009 pacientes). Los estudios incluyeron pacientes intervenidos de neoplasias del tracto digestivo alto y enfermos críticos: traumáticos, sépticos, quemados. Las fórmulas estudiadas fueron Impact® e Immun-Aid® comparándolas con otras de nutrición enteral estándar. Los pacientes que recibieron IN experimentaron una reducción significativa de la posibilidad de desarrollar complicaciones infecciosas (sepsis intraabdominal, infecciones de herida, neumonía), así como del tiempo de estancia hospitalaria. En el primer meta-análisis también se objetivó una disminución de los días de ventilación mecánica en los enfermos que recibieron IN. En ambos estudios no se registraron repercusiones sobre la mortalidad.

En 2001 Heyland y cols.<sup>147</sup> (22 RCT, 2419 pacientes sometidos a cirugía mayor y críticos: traumáticos, quemados, sépticos). Compararon dietas con 2 o más inmunonutrientes (Impact®, Immun-Aid® y otras) con respecto de fórmulas de nutrición enteral estándar. Las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria fue menor en los enfermos que recibieron IN, sobre todo en los subgrupos de pacientes con traumatismos, quirúrgicos o quemados. Sin embargo, en pacientes críticos, sólo se observaron estos efectos beneficiosos cuando se administraron dietas con elevado contenido en arginina y, si bien estas fórmulas no influyeron en la mortalidad, el empleo de dietas con bajo contenido en arginina pareció asociarse a un aumento de la misma.

Los estudios de Montejo y cols. en 2003<sup>148</sup> (26 RCT, 2634 pacientes) y Sacks y cols. en 2003<sup>149</sup> (7 RCT, 1058 pacientes) incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor y críticos: traumáticos, quemados, pacientes con patología médica y se compararon dietas con 1 o más inmunonutrientes con las fórmulas de nutrición enteral estándar. Los resultados mostraron una disminución de las complicaciones infecciosas (abscesos intraabdominales, neumonía y bacteriemia), días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sin modificar la mortalidad. En los pacientes quirúrgicos estos beneficios se observaron en fórmulas administradas de manera preoperatoria, sin objetivar beneficios con su prolongación en el postoperatorio.

Zheng y cols. en 2007<sup>150</sup> (13 RCT, 1269 pacientes) y Cerantola y cols. en 2011<sup>151</sup> (21 RCT, 2730 pacientes). Los estudios incluyeron pacientes similares a los dos análisis previos y compararon dietas con 2 o más inmunonutrientes con las fórmulas de nutrición enteral estándar. De forma global, objetivaron una reducción de complicaciones, sobre todo de las infecciosas y así como de la estancia hospitalaria, con una mortalidad comparable entre los pacientes que habían recibido IN con respecto del grupo control.

Marimuthu y cols. en 2012<sup>152</sup> (26 RCT, 2496 pacientes) compararon dietas isonitrogenadas e isocalóricas con inmunonutrientes vía enteral con respecto de dietas estándar en pacientes sometidos a cirugía mayor gastrointestinal abierta. Observaron una disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria en los pacientes inmunonutridos, sin hallar modificaciones significativas en la mortalidad.

Osland y cols. en 2014<sup>153</sup> (20 RCT, 2005 pacientes) analizaron estudios que compararon dietas con 2 o más inmunonutrientes con las fórmulas de nutrición enteral estándar administradas en diferentes periodos: preoperatorio, perioperatorio, postoperatorio. A diferencia de otros meta-análisis, los beneficios de la administración de inmunonutrición (disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas y disminución de la estancia hospitalaria) se objetivaron únicamente en los regímenes perioperatorio y postoperatorio.

No hemos de olvidar las limitaciones de estas investigaciones, en cuanto a la calidad metodológica de los estudios individuales, la heterogeneidad de la patología sufrida por los pacientes incluidos y su diverso estado nutricional, la variedad de regímenes nutricionales utilizados y las cantidades y tiempo de administración de los mismos, que impide resolver cuestiones tales como combinación óptima de inmunonutrientes, cantidad y periodo de administración e indicaciones según el estado nutricional<sup>151, 153, 154</sup>.

En el terreno económico, los suplementos nutricionales con inmunonutrientes constituyen una opción más costosa que la dieta habitual (144,4 €/paciente vs 33,4 €/paciente, respectivamente)<sup>155</sup>. Sin embargo, la reducción de complicaciones postoperatorias y de estancia hospitalaria objetivada en múltiples meta-análisis se traduce en la obtención de un ahorro sustancial de gastos sanitarios y una mejor relación coste-efectividad de la IN en comparación con la nutrición estándar (5.668 €/paciente vs 7.092 €/paciente, respectivamente)<sup>155-158</sup>.

En resumen, en pacientes quirúrgicos con neoplasias gastrointestinales, las fórmulas enterales con arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y ARN reducen la incidencia de complicaciones infecciosas, acortando la estancia hospitalaria pero sin modificar la mortalidad, constituyendo una medida coste-efectiva<sup>132, 159-164</sup>. Sin embargo, hay pocos estudios de intervención aleatorios que aporten suficiente evidencia científica para el uso de estos suplementos en los distintos tipos de neoplasias. Esta es la causa de que no existan unas recomendaciones clínicas específicas para la utilización de la mayoría de estas fórmulas.

# JUSTIFICACIÓN





Los estudios precedentes sobre inmunonutrición aplicada a la cirugía gastrointestinal muestran resultados prometedores en cuanto a reducción de complicaciones, sobre todo infecciosas, así como disminución de la estancia hospitalaria, pudiendo constituir, en base a la evidencia actual, una medida coste-efectiva. Sin embargo, estas investigaciones presentan múltiples limitaciones en cuanto a su aplicación en el subgrupo de los pacientes con cáncer colorrectal: análisis conjunto de pacientes con cáncer colorrectal y otras neoplasias gastrointestinales, heterogeneidad de los pacientes incluidos en relación a su patología (benigna y maligna), estado nutricional (bien nutridos y malnutridos), variedad de regímenes nutricionales utilizados (Impact®, Immun-Aid®, etc), cantidades y tiempo de administración de los mismos (preoperatorio, postoperatorio y ambos) y por último, calidad metodológica de los estudios individuales.

En estos pacientes con cáncer colorrectal quedan, por tanto, sin respuesta específica cuestiones tales como combinación óptima de inmunonutrientes, cantidad y periodo de administración de los mismos, indicaciones según estado nutricional, efectos de inmunonutrientes sobre dicho estado e interacciones con enfermedades subyacentes.

Asimismo, no existen estudios convenientemente diseñados, centrados en pacientes con un mismo tipo de tumor, el colorrectal, que van a ser sometidos a cirugía programada donde se analice la prevalencia de desnutrición antes y después de la administración de IN ambulatoria, donde se objetiven las complicaciones postquirúrgicas tras la aplicación de esta inmunodieta, estratificadas según la localización del tumor (cáncer de colon o de recto).

Ante todo lo expuesto anteriormente, basado en las publicaciones existentes en la literatura, creemos justificada la realización de este estudio prospectivo.





# HIPÓTESIS



La utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes en pacientes sometidos a cirugía electiva por cáncer colorrectal, podría mejorar el estado nutricional preoperatorio del paciente, determinando una disminución de las complicaciones infecciosas postquirúrgicas, estancia hospitalaria y por extensión, de los gastos sanitarios asociados.





## OBJETIVOS





## **A PRINCIPAL**

Valorar la eficacia de la utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes frente a la preparación prequirúrgica habitual en cirugía colorrectal oncológica programada en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), en relación a su repercusión sobre la morbilidad postoperatoria, en términos de reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas.

## **B SECUNDARIOS**

-Determinar la prevalencia de desnutrición antes y después de la administración de IN preoperatoria (preoperatorio inmediato y quinto día postoperatorio), en los pacientes sometidos a cirugía programada por CCR.

-Analizar factores de riesgo como la edad del paciente, sexo, grado de desnutrición, comorbilidades, localización de la neoplasia, neoadyuvancia, transfusión intraoperatoria, etc y su correlación con la incidencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas en la cirugía del CCR.

-Describir las variaciones perioperatorias de los parámetros bioquímicos de desnutrición.

-Evaluar la significación de los parámetros bioquímicos de desnutrición como factores pronósticos de complicaciones infecciosas postoperatorias.

-Examinar la estancia hospitalaria y costes sanitarios en los distintos grupos de intervención.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## **A GENERALIDADES**

Estudio desarrollado dentro de la línea de investigación “Valoración inmunonutricional en el paciente oncológico quirúrgico” del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del HGUCR, como continuación del estudio iniciado con la Tesis Doctoral de la Doctora Madrazo: “Efectividad de la inmunonutrición oral preoperatoria en paciente oncológico programado para cirugía mayor del tracto gastrointestinal”<sup>164</sup>.

## **B DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio experimental, randomizado, paralelo 1: 1 y abierto.

## **C MUESTRA**

Durante un periodo de 11 meses comprendido entre diciembre del 2010 y octubre del 2011, en el HGUCR, fueron 84 los pacientes incluidos en el estudio.

Los sujetos reclutados fueron aquellos pacientes susceptibles de cirugía programada por CCR que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos en este estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUCR (Anexo II).

## **D ALEATORIZACIÓN**

Se elaboró una lista de aleatorización mediante una tabla de números aleatorios (Anexo VI), asignando al azar un tratamiento a cada código aplicado a cada número (Ejemplo: números pares sí recibían inmunonutrición y números impares no).

La secuencia de aleatorización se ocultó al investigador principal para evitar sesgos.

La aleatorización de los pacientes se realizó de forma centralizada. A cada paciente se le asignó un número correlativo de la lista centralizada de inclusión y la intervención correspondiente.

## E RECOGIDA DE DATOS

Se creó una base de datos informatizados (Microsoft Access© 2003, 11.0) en la que se introdujeron todas las variables de las hojas de recogida de datos (Anexo V). Una vez finalizado el proceso de recogida se obtuvo la base de datos definitiva, realizando una copia fechada y protegida para modificaciones posteriores de la misma.

El estudio experimental se llevó a cabo salvaguardando la identidad del sujeto participante y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999<sup>165</sup>, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## F SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos evaluados en la primera consulta del Servicio de CGD del HGUCR que fueron incluidos en la programación de cirugía electiva por CCR reseccable se adhirieron al estudio de forma secuencial, prospectiva y randomizada, previo cumplimiento de todos los criterios de inclusión establecidos (Figura 13).

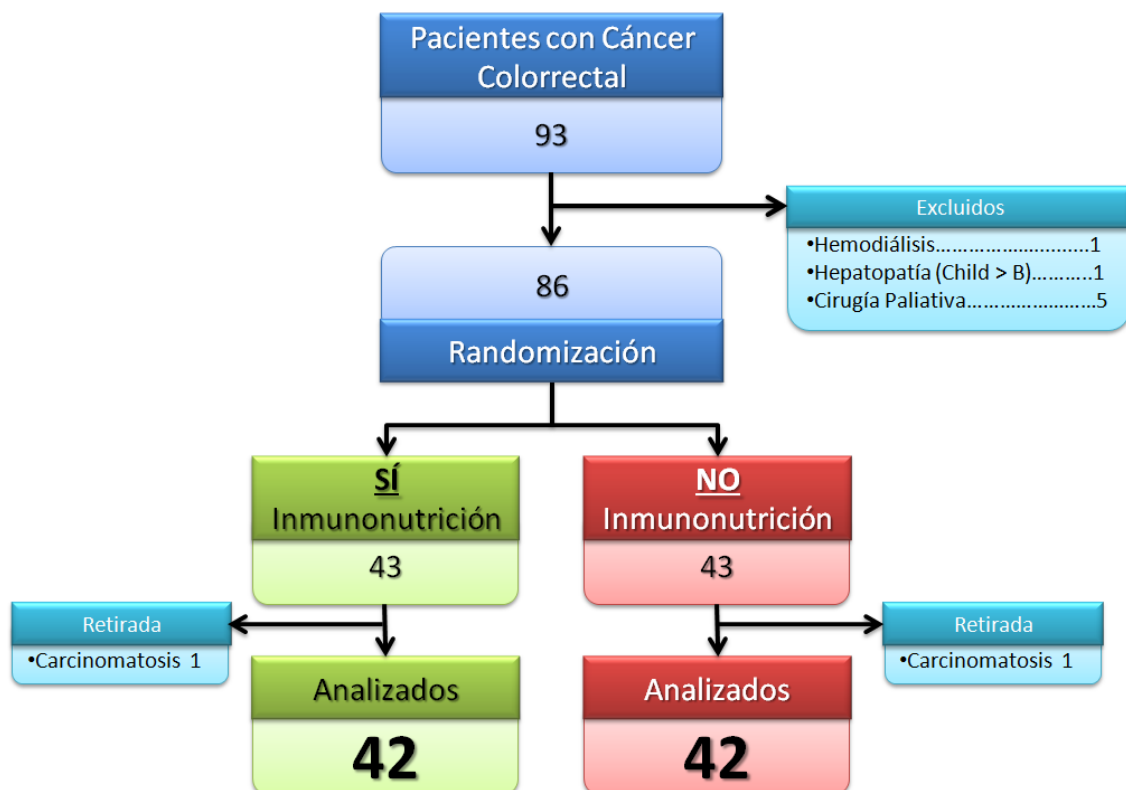


Figura 13. Organigrama de randomización de pacientes.

El seguimiento de cada paciente se inició desde la primera visita en la consulta del Servicio de Cirugía General y Digestivo (CGD) donde se estableció la indicación quirúrgica incluyéndolo en la lista de espera para la intervención y donde se explicaron los objetivos del estudio, obteniendo el consentimiento informado del sujeto si aceptaba participar en el mismo. Vía telefónica se corroboró la adhesión a la ingesta de los suplementos orales, así como posibles efectos secundarios. El seguimiento prosiguió desde el día del ingreso hospitalario, procedimiento quirúrgico, postoperatorio hasta el alta hospitalaria y finalizó en la última consulta que se realizó un mes después de dicha alta.

### F.1 CRITERIOS INCLUSIÓN

- Pacientes con una edad  $\geq 18$  años diagnosticados de CCR e incluidos en la programación de cirugía electiva.
- Cirugía programada del cáncer colorrectal con intención curativa (incluidos aquellos con enfermedad metastásica resecable).
- Técnica quirúrgica con resección intestinal, acceso laparoscópico o abierto, con o sin anastomosis intestinal primaria (manual o mecánica).
- Firma del consentimiento informado para la realización de la cirugía y la inclusión en el estudio (Anexo III.B).

### F.2 CRITERIOS EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Cirugía urgente.
- Evidencia preoperatoria de enfermedad metastásica no resecable.
- Embarazo.
- *American Society of Anesthesiologists (ASA)* grado V<sup>166</sup>.
- Disfunción respiratoria: PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg basal.

- Disfunción cardíaca: Clasificación *New York Heart Association* (NHYA) > III<sup>167</sup>.
- Disfunción hepática: Clasificación Child-Pugh > B<sup>168, 169</sup>.
- Disfunción renal: creatinina > 3 mg/dl, hemodiálisis.
- Infección activa preoperatoria.
- Necesidad de nutrición enteral (por sonda nasogástrica o nasoyeyunal) o parenteral en el preoperatorio inmediato (15 días).

### F.3 CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

- Intolerancia a los suplementos orales con inmunonutrientes.
- Resección incompleta de la neoplasia (R1-2).
- Hallazgo de un absceso intraabdominal durante el procedimiento quirúrgico.
- Deseo expreso del paciente o la familia.
- Denegación del consentimiento por el sujeto para proseguir con el estudio.

## G DESARROLLO DEL ESTUDIO

Los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal fueron remitidos a la consulta de CGD derivados desde el Servicio de Digestivo, Medicina Interna y en ocasiones desde Oncología del HGU CR, o procedían de otros hospitales de la provincia.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio, invitándoles a participar. Una vez que el paciente decidía participar en el estudio y tras firmar el consentimiento informado específico (Anexo III.B) se asignaba de forma randomizada a un grupo de intervención u otro según la secuencia de randomización establecida por el personal de la Unidad de Apoyo a la Investigación Hospitalaria, garantizando el ocultamiento de dicha secuencia.



La intervención quirúrgica se programaba de forma conjunta entre el Servicio de Cirugía General y Digestivo, Anestesia y Programación Quirúrgica en un periodo inferior a 15 días, a partir del día de la inclusión en la lista de espera quirúrgica. Los sujetos incluidos se sometieron a las siguientes evaluaciones:

## G.1 PERIODO PREOPERATORIO

### G.1.a Evaluación preoperatoria (Consulta)

Los pacientes citados con una antelación de al menos 15 días previos a la intervención quirúrgica electiva eran sometidos por parte de la enfermera de la consulta de CGD a una extracción de sangre venosa periférica que incluía los siguientes parámetros a analizar, para valorar el estado nutricional e inmunológico:

Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Albúmina (g/dl), Prealbúmina (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), Hierro ( $\mu\text{g/dl}$ ), Linfocitos totales ( $\text{cel}/\mu\text{l}$ ), Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dl), Complemento C3 y C4 (mg/dl), Inmunoglobulinas G, A y M (mg/dl), Linfocitos totales ( $\text{n}^\circ/\mu\text{l}$ ), Linfocitos T CD3 y B CD19 ( $\text{cel}/\mu\text{l}$ ).

Asimismo extraía una analítica preoperatoria habitual que incluía hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría arterial, recogía la talla y peso actuales del paciente y calculaba el IMC.

A continuación, el cirujano responsable de la consulta evaluaba el estado nutricional del paciente mediante:

- Anamnesis completa.
- Determinación del *Nutritional Risk Screening*. El sistema NRS-2002<sup>113</sup> permite evaluar el estado nutricional del paciente según la pérdida de peso, disminución de la ingesta, IMC y gravedad de la enfermedad (Tabla 17). Está demostrado que los pacientes que cumplen todos los criterios de riesgo tienen una mayor probabilidad de un diagnóstico de desnutrición, que los pacientes que no cumplen esos criterios<sup>75, 113</sup>. Clasifica a los pacientes según el riesgo nutricional en función de la puntuación total obtenida: Si la puntuación obtenida es  $< 3$  se considera que el paciente no está en riesgo de desnutrición. Si es  $\geq 3$  se considera que el paciente

está en riesgo de desnutrición. De esta manera, un plan de cuidado nutricional estará indicado en todos los pacientes que estén:

1. Severamente desnutridos: puntuación = 3
2. Severamente enfermos: puntuación = 3
3. Moderadamente desnutridos + Levemente enfermos: puntuación = 2 + 1
4. Levemente desnutridos + Moderadamente enfermos: puntuación = 1 + 2

TABLA 17. NRS-2002		
TAMIZAJE INICIAL	SÍ	NO
IMC <20,5 kg/m <sup>2</sup>		
¿EL PACIENTE HA PERDIDO PESO EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES?		
¿EL PACIENTE HA REDUCIDO SU INGESTA EN LA DIETA EN LA ÚLTIMA SEMANA?		
¿ES UN PACIENTE GRAVE?		

**SCORE 1 + SCORE 2 = SCORE TOTAL**

**EDAD:** SI EL PACIENTE ES MAYOR DE 70 AÑOS, DEBE AÑADIRSE 1 PUNTO AL SCORE TOTAL.

**SCORE ≥ 3:** EL PACIENTE PRESENTA RIESGO NUTRICIONAL, POR LO QUE DEBE INICIARSE LO ANTES POSIBLE LA TERAPIA NUTRICIONAL.

**SCORE < 3:** EL PACIENTE DEBE SER EVALUADO SEMANALMENTE. SI DEBE SOMETERSE A UNA SITUACIÓN DE RIESGO (EJ: CIRUGÍA), LA TERAPIA NUTRICIONAL DEBE SER CONSIDERADA LO ANTES POSIBLE.

ESTADO NUTRICIONAL		SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	
<b>NORMAL</b> 0 PUNTOS	ESTADO NUTRICIONAL NORMAL.	<b>NORMAL</b> 0 PUNTOS	REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES NORMALES.
<b>LEVE</b> 1 PUNTO	PÉRDIDA DE PESO >5 % EN 3 MESES O INGESTA ENERGÉTICA DEL 50-75 % EN LA ÚLTIMA SEMANA	<b>LEVE</b> 1 PUNTO	PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA, CRÓNICOS CON COMPLICACIONES AGUDAS, EN HEMODIÁLISIS, ONCOLÓGICOS, DIABÉTICOS, ETC.
<b>MODERADO</b> 2 PUNTOS	PÉRDIDA DE PESO >5 % EN 2 MESES O IMC ENTRE 18,5 Y 20,5 kg/m <sup>2</sup> Y DETERIORO DEL ESTADO GENERAL O UNA INGESTA ENERGÉTICA DEL 25-60 % EN LA ÚLTIMA SEMANA.	<b>MODERADO</b> 2 PUNTOS	CIRUGÍA MAYOR ABDOMINAL, NEUMONÍA SEVERA, NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.
<b>SEVERO</b> 3 PUNTOS	PÉRDIDA DE PESO >5 % EN 1 MES (>15 % EN 3 MESES) O IMC <18,5 kg/m <sup>2</sup> Y DETERIORO DEL ESTADO GENERAL O UNA INGESTA ENERGÉTICA DEL 0-25 % EN LA ÚLTIMA SEMANA.	<b>SEVERO</b> 3 PUNTOS	PACIENTES CON TRAUMATISMO DE CABEZA, CRÍTICOS EN UCI, TRASPLANTADOS, ETC.

\*Modificado de: Kondrup J, Rasmussen HH, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3): 321-336.

- Evaluación del Índice de Riesgo Nutricional (IRN). El IRN fue desarrollado por el grupo de estudio de nutrición parenteral total *Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group*<sup>107</sup>, para seleccionar correctamente los pacientes

desnutridos dentro de una muestra de pacientes que iban a ser sometidos a laparotomía o toracotomía no cardíaca. La fórmula es la siguiente<sup>106</sup>:

$$\text{IRN} = 1,519 (\text{Albúmina [gr/l]}) + [41,7 (\text{peso actual/ peso usual})] \times 100$$

Los puntos de corte que se consideran en este test son: >100 (no presenta riesgo nutricional), 97,5-100 (Riesgo leve de desnutrición), 83,5-97,4 (Riesgo moderado) y <83,5 (Riesgo de desnutrición elevado).

### G.1.b Inmunonutrición

La secuencia de randomización establecida por el personal de la Unidad de Apoyo a la Investigación Hospitalaria permitió distribuir a los sujetos en dos grupos: Grupo A: Recibe inmunonutrición preoperatoria y dieta normal, Grupo B: Manejo preoperatorio habitual (dieta normal) y no recibe inmunonutrición preoperatoria. Esta secuencia era enviada a la consulta de cirugía, donde la enfermera habitual le comunicaba al cirujano de la consulta el orden de asignación de los pacientes a cada grupo.

Los pacientes seleccionados para la administración preoperatoria de los suplementos orales con inmunonutrientes, obviando la puntuación obtenida con el NRS y con el IRN, debían ingerir un *brik* de Impact© Oral (Tabla 18) cada ocho horas al día (tres *bricks*), durante un periodo mínimo de ocho días. El paciente podía elegir el sabor del batido, según las presentaciones existentes (vainilla, café o frutas) e ingerirse durante las comidas o entre las mismas, sin sustituirlas en ningún caso.

TABLA 18. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE IMPACT© ORAL			
		100 ML	BRICK (237 ML)
ENERGÍA	Kcal	141	334
	kJ	595	
DISTRIBUCIÓN CALÓRICA	P/G/CHO	22/25/53	
AGUA	g	77	183
<b>MINERALES</b>			
Sodio	mg	148	350
Potasio	mg	190	450
Calcio	mg	114	270
Magnesio	mg	32	77
Fósforo	mg	101	240
Cloro	mg	169	400
Hierro	mg	1,7	4
Cobre	mg	0,25	0,6
Manganeso	mg	0,3	0,7
Zinc	mg	2,1	5
Flúor	mg	0,21	0,5
Yodo	µg	21	50
Cromo	µg	14,1	33,3
Molibdeno	µg	22,5	53,3

<b>Selenio</b>	µg	6,6	15,6
<b>VITAMINAS</b>			
<b>Vitamina A</b>	µg	139	330
<b>β-caroteno</b>	µg	70	167
<b>Vitamina D3 (Colecalciferol)</b>	µg	0,94	2,2
<b>Vitamina E (α-Tocoferol)</b>	mg	4,2	10
<b>Vitamina K1</b>	µg	9,4	22,2
<b>Vitamina B1</b>	mg	0,17	0,4
<b>Vitamina B2</b>	mg	0,25	0,6
<b>Vitamina B6</b>	mg	0,21	0,5
<b>Vitamina B12</b>	µg	0,8	1,9
<b>Vitamina C</b>	mg	30,5	72,2
<b>Biotina</b>	µg	10,1	24
<b>Ácido Fólico</b>	µg	28	66,7
<b>Niacina</b>	mg	2,2	5,3
<b>Ácido pantoténico</b>	mg	1,14	2,7
<b>Colina</b>	mg	38	89
<b>PROTEÍNAS</b>			
<b>L-arginina</b>	g	1,8	4,2
<b>ARN</b>	g	<b>0,18</b>	<b>0,43</b>
<b>CARBOHIDRATOS</b>			
<b>Mono/Disacáridos</b>	g	<b>18,9</b>	<b>44,7</b>
<b>Lactosa</b>	g	11,1/12,3*	26,2/29,1*
<b>Lactosa</b>	g	<0,02	
<b>GRASAS</b>			
<b>TG** de cadena media</b>	g	<b>3,9</b>	<b>9,2</b>
<b>Ácidos Grasos (AG)-ω3</b>	g	1,1	2,7
<b>AG-ω6</b>	g	0,7	1,6
<b>AG Monoinsaturados</b>	g	0,6	1,4
<b>AG Poliinsaturados</b>	g	0,8	1,7
<b>AG Poliinsaturados</b>	g	1,3	3,3
<b>FIBRA FERMENTABLE</b>	g	<b>1,4</b>	<b>3,3</b>
<b>DENSIDAD</b>	<b>g/ml</b>	<b>1.105</b>	
<b>OSMOLARIDAD</b>	<b>mOsm/l</b>	<b>Café 710</b>	
		<b>Frutas 650</b>	
		<b>Vainilla 680</b>	

\*Sabor Vainilla. \*\*TG: Triglicéridos.

Modificado de Vademecum. Novartis. Medical Nutrition, 2009. p. 17.

En esta misma consulta el cirujano explicaba al paciente de forma más específica las razones de la utilización de la inmunonutrición preoperatoria, entregándole una hoja informativa y respondiendo a todas sus dudas (Anexo III). Asimismo, el paciente recibía un visado (Anexo IV) para los inspectores médicos donde se justificaba la necesidad de estos suplementos orales preoperatorios, las recetas de estos productos y una hoja explicativa de la pauta de administración, con un teléfono para las consultas que el paciente deseara realizar.

El facultativo responsable del estudio vía telefónica comprobó la adherencia al tratamiento y sus posibles efectos secundarios, mediante una llamada al paciente en el 3º y 6º día de suplementación oral con inmunonutrientes.

El riesgo ASA era determinado por el anestesiólogo en la consulta de preanestesia, imprescindible en todos los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico programado.

## G.2 PERIODO PERIOPERATORIO

### G.2.a Primer día preoperatorio

El paciente ingresaba de forma habitual la tarde previa al día de la intervención quirúrgica. El personal de enfermería, encargado de su ingreso, le realizaba una encuesta para conocer el volumen total de suplementos orales consumidos, durante cuántos días fueron consumidos y si objetivó algún efecto secundario.

La dieta administrada fue líquida hasta las 24:00 horas, donde se iniciaba la dieta absoluta preoperatoria. A todos los pacientes se les administró su medicación habitual vía oral hasta las 8:00 horas del día de la cirugía, salvo contraindicación expresa del Servicio de Anestesia.

Se extrajo una muestra de sangre periférica para valorar el estado nutricional e inmunológico, con los siguientes parámetros:

Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Albúmina (g/dl), Prealbúmina (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), Hierro ( $\mu\text{g/dl}$ ), PCR (mg/dl), Complemento C3 y C4 (mg/dl), Inmunoglobulinas G, A y M (mg/dl), Linfocitos totales ( $\text{n}^\circ/\mu\text{l}$ ), Linfocitos T CD3 y B CD19 (cel/ $\mu\text{l}$ ).

Hemograma y bioquímica.

Todos los pacientes recibieron a las 19:00 horas la medicación profiláctica frente a la Trombosis Venosa Profunda (TVP) (Bemiparina 3500 UI vía subcutánea) u otro tipo, según el riesgo individual de cada paciente.

Para la preparación mecánica del colon se administró a las 18:00 horas un frasco de 45 ml de Fosfosoda© (Casen Fleet) diluido en dos vasos de zumo de naranja. En los pacientes con cáncer de recto, también se les pautó uno o varios enemas rectales (Enema Casen©, Casen Fleet) si la Fosfosoda no fue efectiva para lograr la

evacuación de las heces formadas que permitiese la realización técnica adecuada del procedimiento quirúrgico.

### **G.2.b Día de la intervención quirúrgica**

La profilaxis antibiótica se realizó mediante la administración en el periodo de inducción anestésica de cefoxitina 2 gr + metronidazol 500 mg vía intravenosa (gentamicina 80 mg + metronidazol 500 mg en alérgicos a betalactámicos). Se administró una segunda dosis antibiótica en aquellos casos donde la cirugía se prolongó más de tres horas.

El médico interno residente (MIR) asignado al quirófano se encargó de registrar en la hoja de recogida pertinente la duración de la intervención, la cuantía del sangrado intraoperatorio, la necesidad de transfusión intraoperatoria y el volumen, la técnica quirúrgica (abierta o laparoscópica), tipo de resección intestinal (hemicolecotomía derecha, hemicolecotomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja, colectomía subtotal), existencia de anastomosis o no, tipo de anastomosis (manual o mecánica), experiencia del primer cirujano (cirujano en plantilla o MIR), colocación o no de sonda nasogástrica, drenajes, necesidad o no de estoma de protección e incidencias en la realización de la anastomosis en los casos en que se efectuó. Todos estos datos fueron confirmados por el médico responsable del estudio mediante la revisión de los protocolos quirúrgicos y anestésicos.

### **G.3 PERIODO POSTOPERATORIO**

El manejo postoperatorio de cada paciente siguió las indicaciones generales de la guía clínica para el manejo del cáncer colorrectal existente en el servicio de Cirugía General, con variaciones aplicadas de forma individualizada por el cirujano responsable del paciente en ciertos aspectos (retirada de los drenajes y sonda nasogástrica, inicio de la tolerancia vía oral, pruebas diagnósticas y actitudes terapéuticas), en función de la evolución de cada enfermo.

El médico responsable del estudio visitó diariamente a todos los pacientes, evaluando la aparición de complicaciones durante el periodo postoperatorio. Las complicaciones postquirúrgicas según el momento de aparición se clasificaron en:

- Precoces:  $\leq 15$  días postoperatorios.
- Tardías:  $> 15$  días postoperatorios (hasta 30 días tras el alta hospitalaria).

### G.3.a Segundo día postoperatorio

El personal de enfermería hospitalaria extrajo una muestra de sangre periférica para valorar el estado nutricional e inmunológico, a través del análisis de los siguientes parámetros:

Linfocitos totales ( $n^{\circ}/\mu\text{l}$ ), Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Prealbúmina (mg/dl).

Hemograma.

### G.3.b Quinto día postoperatorio

El personal de enfermería responsable del paciente extrajo una muestra de sangre periférica para valorar el estado nutricional e inmunológico, con los siguientes parámetros:

Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Albúmina (g/dl), Prealbúmina (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), Hierro ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), PCR (mg/dl), Complemento C3 y C4 (mg/dl), Inmunoglobulinas G, A y M (mg/dl), Linfocitos totales ( $\text{cel}/\mu\text{l}$ ), Linfocitos T CD3 y B CD19 ( $\text{cel}/\mu\text{l}$ ).

Hemograma y bioquímica.

### G.3.c Consulta de CGD tras el alta hospitalaria

El médico de la consulta de CGD objetivó las posibles complicaciones que pudiera sufrir el paciente a los 30 días tras el alta hospitalaria, mediante la anamnesis y exploración física del paciente, informes clínicos aportados, etc.

## H EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

### H.1 VARIABLES RECOGIDAS

Las variables objetivadas fueron tanto cualitativas como cuantitativas y las definimos a continuación:

#### H.1.a Relacionadas con el paciente

- Sexo (hombre o mujer).
- Edad (años).
- Talla (m).
- Peso (kg).
- Grado ASA (I-IV).
- Comorbilidades: Hipertensión Arterial (HTA), Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Fibrilación Auricular (FA), insuficiencia cardíaca, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), *Diabetes Mellitus* (DM), dislipemia e insuficiencia renal.
- Hábitos tóxicos: tabaquismo (número de cigarrillos/día).
- Medicación inmunodepresora (tipo, cantidad diaria, duración del tratamiento).

#### H.1.b Relacionadas con la patología

- Neoadyuvancia (tipo: quimioterapia, radioterapia, número de ciclos, duración: días, dosis aplicada).
- Localización del tumor (mediante colonoscopia, en cm desde margen anal).
- Estadio según el sistema TNM para el cáncer de colon y recto, desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*<sup>170</sup> en colaboración con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (estadios I-IV) y según la clasificación de Astler y Coller modificada (estadios A-D)<sup>171</sup>.

La estadificación postoperatoria fue establecida en base a los hallazgos intraoperatorios y al resultado definitivo del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

#### H.1.c Relacionadas con la inmunonutrición preoperatoria

- Volumen total ingerido (ml).
- Duración de inmunonutrición preoperatoria (días).



- Efectos adversos (nauseas, vómitos, pirosis, dolor abdominal, meteorismo, diarrea, etc).

#### H.1.d Relacionadas con el estado nutricional preoperatorio (consulta)

##### **Variables cuantitativas:**

- IMC (kg/m<sup>2</sup>) (objetivado antes de inmunonutrición preoperatoria).
- Porcentaje de pérdida de peso (en los últimos 3 meses, según la fórmula: [(peso habitual - peso actual / peso habitual] x 100).
- NRS (de 0 a 6 puntos; riesgo de desnutrición si ≥ 3).
- IRN (>100: buen estado nutricional, 97,5-100: desnutrición leve, 83,5-97,4: desnutrición moderada, <83,5: desnutrición severa).
- Hemoglobina (mg/dl), Hematocrito (%), Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Albúmina (g/dl), Prealbúmina (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), Creatinina (mg/dl), Urea (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), Hierro (μg/dl), PCR (mg/dl), Complemento C3 y C4 (mg/dl), Inmunoglobulinas G, A y M (mg/dl), Linfocitos totales (células/μl), Linfocitos T CD3 y B CD19 (células/μl) y porcentaje de los mismos.

##### **Variables cualitativas:**

- Grados de desnutrición (Leve, Moderado y Grave), en función de parámetros analíticos (RBP, transferrina, albúmina, prealbúmina, linfocitos totales y colesterol total) y antropométricos (IMC, % de pérdida de peso) y (Tabla 19).

<b>TABLA 19. GRADOS DE DESNUTRICIÓN</b>				
	<b>VALOR NORMAL</b>	<b>DESNUTRICIÓN LEVE</b>	<b>DESNUTRICIÓN MODERADA</b>	<b>DESNUTRICIÓN GRAVE</b>
<b>RBP (mg/dl)</b>	> 2,6	2,1-2,6	1,5-2	< 1,5
<b>TRANSFERRINA (mg/dl)</b>	> 250	151-250	100-150	< 100
<b>ALBÚMINA (g/dl)</b>	> 3,5	2,8-3,5	2,1-2,7	≤ 2
<b>PREALBÚMINA (mg/dl)</b>	> 18	15,1-18	10-15	< 10

<b>LINFOCITOS TOTALES (Células/mm<sup>3</sup>)</b>	≥ 1600	1200-1599	800-1199	≤ 799
<b>COLESTEROL TOTAL (mg/dl)</b>	180-240	140-179	100-139	< 100
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,5-24,9	17-18,4	16-16,9	< 16
<b>% PÉRDIDA DE PESO (últimos 3 meses)</b>	≤ 5	5,1-7,5	7,6-10	> 10

\*Modificado de: Martínez J. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. *Medicine* 1999;7(110): 5125-5135 y de Página Web [Acceso 25 febrero 2011] Disponible en <http://www.Moliner.sn.gva.es/castellano/Docencia/LAB-VALORACIÓN-NUTRICIONAL.pdf>

En la determinación de los linfocitos T CD3 y B CD19 se utilizó la citometría de flujo (Becton, Dickinson and Company©, FACS). Los parámetros nutricionales: albúmina, prealbúmina, RBP y transferrina, e inmunológicos: complemento C3 y C4, inmunoglobulinas G, A y M, fueron determinados mediante la técnica de nefelometría (Beckman©, Image 800, IZASA). Mediante el analizador ADVIA® (Siemens©), se realizaron las determinaciones restantes.

#### H.1.e Relacionadas con el manejo preoperatorio inmediato (primer día ingreso)

- Parámetros analíticos análogos al preoperatorio.
- Administración de profilaxis antibiótica y tipo (cefotitina + metronidazol, gentamicina + metronidazol, ampicilina + gentamicina y otras).
- Administración de profilaxis de TVP y tipo (Bemiparina 3500 UI u otra).
- Administración de preparación mecánica del colon (Fosfosoda©, Enema Casen©).
- Efectos adversos de la preparación mecánica del colon (nauseas, vómitos, dolor abdominal).

#### H.1.f Relacionadas con el procedimiento quirúrgico

- Tipo de intervención quirúrgica en el intestino grueso (hemicolectomía derecha, hemicolectomía derecha ampliada a transversa, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja, colectomía subtotal, operación de Hartmann y amputación abdominoperineal).

- Otros procedimientos quirúrgicos (metastasectomía hepática, colecistectomía, resección de intestino delgado y anastomosis, otras).
- Técnica de abordaje (laparoscópica o abierta).
- Realización de anastomosis.
- Técnica de anastomosis (forma: manual o mecánica, tipo: latero-lateral, latero-terminal, término-terminal).
- Grado del primer cirujano (cirujano en plantilla o MIR).
- Duración de la cirugía (minutos).
- Pérdida sanguínea (ml).
- Transfusión intraoperatoria (número y volumen de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas).
- Colocación de sonda nasogástrica.
- Utilización de drenajes (tipo: aspirativo, no aspirativo).
- Realización de estoma de protección.
- Realización de estoma definitivo.
- Eventos adversos intraoperatorios (fallo de grapado, vertido intraabdominal de heces, fuga intraoperatoria, otras: laceración esplénica, lesión intestinal con resección de intestino delgado).

#### H.1.g Relacionadas con las complicaciones postoperatorias

Clasificamos las complicaciones en menores y mayores, definiéndolas a continuación:

- *Menores*
  - **Infección de la herida quirúrgica:** signos inflamatorios locales con exudado purulento y/o cultivo positivo.

- **Seroma/hematoma de la herida quirúrgica:** colección de líquido seroso, serosanguinolento o sanguinolento no infectado.
- **Eventración:** cualquier dehiscencia de la aponeurosis abdominal >3 cm objetivada clínicamente o mediante ecografía o TAC abdominal.
- **Íleo paralítico:** dolor abdominal, por distensión abdominal, vómitos y falta de expulsión de gases y heces de causa funcional. Objetivación clínica y/o radiológica.
- **Flebitis:** inflamación venosa superficial objetivada clínicamente.
- **Bacteriemia:** dos hemocultivos positivos consecutivos en ausencia de *shock*.
- **Infección urinaria:** cultivo de orina con  $>10^7$  microorganismos/ml.
- **Mayores**
  - **Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA):** suceso repentino con pérdida de la conciencia que origina una serie de síntomas variables en función del área cerebral afectada. Diagnóstico clínico y/o mediante TAC cerebral.
  - **Insuficiencia respiratoria:** disnea y frecuencia respiratoria  $>35$ /min o  $\text{PaO}_2 <70$  mmHg objetivado en gasometría arterial sin oxígeno suplementario.
  - **Derrame pleural:** derrame pleural objetivado radiológicamente, cuya repercusión clínica requiera la colocación de un drenaje endotorácico.
  - **Infarto Agudo de Miocardio (IAM):** dolor retroesternal que no cede con nitroglicerina sublingual, con electrocardiograma alterado (elevación del segmento ST, onda Q) y/o elevación de enzimas cardíacas (Troponina I, CPK-MB: *Creatinine Phosphokinase-Myocardial Binding Isoenzyme*).
  - **Arritmia:** alteración del ritmo cardíaco objetivable en el electrocardiograma, previamente no diagnosticada.
  - **Fuga anastomótica:**

Datos clínicos: signos de peritonitis (signos de irritación peritoneal, fiebre  $>38^{\circ}$  C, taquicardia, leucocitosis  $>10.000/\mu\text{l}$ ), emisión de gas, pus o heces por drenaje, incisión quirúrgica o ano.

Evidencia radiológica (TAC abdominal con o sin contraste, enema opaco, radiología simple): absceso localizado adyacente a anastomosis o extravasación de contraste a través de anastomosis.

Evidencia quirúrgica: objetivación de fuga anastomótica en reintervención.

En esta complicación también se recogieron los siguientes datos:

Objetivación de la fuga (hallazgos clínicos, radiológicos, quirúrgicos), procedimiento quirúrgico realizado (lavado cavidad abdominal, refuerzo anastomosis, nueva anastomosis, ostomía).

- **Absceso intraabdominal:** colección intraabdominal de densidad compatible con pus objetivada por TAC abdominal cuya repercusión clínica requiera un manejo terapéutico diferente de la observación (terapia antibiótica, drenaje percutáneo, reintervención quirúrgica).
- **Sangrado:** necesidad de transfusión sanguínea ( $> 2$  unidades).
- **Disfunción renal:** aumento de urea y/o creatinina plasmáticas  $> 50\%$  del nivel basal.
- **Evisceración:** exteriorización de órganos intraabdominales a través de la incisión quirúrgica.
- **Fallecimiento:** confirmación clínica y electrocardiográfica de la ausencia de signos vitales.

Las complicaciones, tanto mayores como menores, fueron clasificadas como precoces si se objetivaron en los primeros 15 días postoperatorios, y tardías si sucedieron después (hasta 30 días tras el alta hospitalaria).

#### H.1.h Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio 2º día postquirúrgico

- Linfocitos totales (nº/ $\mu$ l), Hemoglobina (mg/dl), Hematocrito (%), Proteínas totales (g/dl), RBP (mg/dl), Transferrina (mg/dl), Prealbúmina (mg/dl).

#### H.1.i Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio 5º día postquirúrgico

- Parámetros analíticos análogos al preoperatorio.

#### H.1.j Variable principal

- **Complicaciones infecciosas postquirúrgicas:** infección de la herida quirúrgica, flebitis, bacteriemia, infección urinaria, y fuga anastomótica.

Se clasificaron en menores (infección de la herida quirúrgica, flebitis, bacteriemia, infección urinaria) y mayores (fuga anastomótica).

#### H.1.k Otras

- Estancia en Reanimación (días).
- Estancia hospitalaria global (días).
- Reingreso en Reanimación.
- Costes medios por paciente en función del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) asignado por el servicio de Codificación de nuestro centro (GRD: 148: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con complicaciones y 149: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso sin complicaciones), presencia de complicaciones y estancia hospitalaria total (Euros: €).

## I ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 17.0.

### I.1 Estadística descriptiva

El análisis estadístico descriptivo para variables cualitativas se definió mediante tablas de distribución de frecuencias, expresándose con n (número de pacientes) y entre paréntesis el valor porcentual de dicha cifra. Los parámetros nutricionales (variables cualitativas distribuidas en categorías) se representaron como barras

agrupadas. Las variables cuantitativas se definieron mediante estadísticos de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Se expusieron como Media  $\pm$  Desviación Estándar.

## I.2 Estadística inferencial

El Test *t-student* se utilizó para comparar dos medias independientes, en el estudio de una variable cuantitativa dependiente frente a una cualitativa dicotómica, verificando la independencia y la normalidad a través de los test de Rachas y Kolmogorov-Smirnov, respectivamente. Cuando la variable cualitativa tenía más de dos clases, se utilizó el Test de ANOVA, verificando los supuestos necesarios para su utilización.

En el análisis estadístico de la evolución de una variable a lo largo del tiempo se utilizó el ANOVA de medidas repetidas al trabajar con muestras dependientes. Los supuestos necesarios para su utilización también fueron verificados.

En los casos en los que alguno de los supuestos no fue verificado se utilizó el test no paramétrico correspondiente.

El Test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), con su correspondiente corrección de continuidad, se utilizó para la comparación de variables categóricas, siempre y cuando se cumplieran las condiciones de validez para esta aproximación. En caso contrario, se utilizó el Test exacto de Fisher.

El estudio de la variable principal de respuesta (complicaciones infecciosas postquirúrgicas) se valoró como el objetivo principal (eficacia de IN frente a práctica habitual) mediante el estimador de fuerza de asociación: *Odds Ratio* (OR), controlándose la influencia de otras variables (factores pronósticos) mediante un modelo multivariante de regresión logística.

## I.3 Regresión

Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para el análisis conjunto de variables cuantitativas y cualitativas dado que la variable dependiente era cualitativa. Aquellas variables que en el modelo univariante tuvieron  $p < 0,15$  y/o fueron clínicamente relevantes se introdujeron en el modelo. Se respetaron en el modelo

reducido aquellas variables con  $p < 0,05$ . Se estudió la linealidad de las variables continuas así como posibles interacciones. La bondad de ajuste se estudió mediante el Test de Hosmer-Lemeshow.





# RESULTADOS



Los 84 pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados en dos grupos: los que recibieron inmunonutrición preoperatoria (SÍ IN), que fueron 42 y aquellos en los que no se aplicó esta medida (NO IN), que fueron 42 pacientes.

El análisis de las variables edad, sexo, ASA, determinadas comorbilidades, peso, talla, IMC, NRS e IRN en ambos grupos (SÍ IN y NO IN), obtenidas en la primera consulta (Tabla 20), mostró unos resultados con unas diferencias estadísticamente no significativas, de forma que dichos grupos fueron comparables. Sin embargo, la comorbilidad insuficiencia renal, fue más frecuente en el grupo NO IN, con valores significativos ( $p=0,026$ ). Por otro lado, de forma global, el porcentaje de peso perdido objetivado en el grupo que recibió IN fue superior al registrado en NO IN, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,033$ ).

**TABLA 20. VARIABLES DESCRIPTIVAS EN LA PRIMERA CONSULTA**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
EDAD (Años)	67,7 ± 11,2	72 ± 10,5	NS (0,073)
SEXO (Hombre/Mujer)	32/10 (76,2 %/23,8 %)	26/16 (61,9 %/38,1 %)	NS*(0,157)
ASA*			NS (0,291)
I	3 (7,1 %)	2 (4,8 %)	
II	33 (78,6 %)	27 (64,3 %)	
III	5 (11,9 %)	9 (21,4 %)	
IV	1 (2,4 %)	4 (9,5 %)	
COMORBILIDADES			
-Tabaquismo	7 (16,7 %)	2 (4,8 %)	NS (0,156)
-HTA*	22 (52,4 %)	29 (69 %)	NS (0,118)
-IAM*	3 (7,1 %)	7 (16,7 %)	NS (0,178)
-FA*	3 (7,1 %)	7 (16,7 %)	NS (0,178)
-Insuficiencia cardíaca	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	NS (1)
-EPOC*	4 (9,5 %)	6 (14,3 %)	NS (0,5)
-SAOS*	1 (2,4 %)	2 (4,8 %)	NS (1)
-Insuficiencia renal	-	6 (14,3 %)	S* (0,026)
-DM*	5 (11,9 %)	12 (28,6 %)	NS (0,057)
-DL*	8 (19 %)	9 (21,4 %)	NS (0,786)
-Tratamiento inmunosupresor	16 (38,1 %)	11 (26,2 %)	NS (0,240)
PESO CONSULTA (kg)	74 ± 12,3	77,2 ± 12,8	NS (0,239)
TALLA (cm)	164,3 ± 6,2	163,3 ± 8,9	NS (0,533)
% PESO PERDIDO	4,9 ± 4,9	3,2 ± 5,3	S*(0,033)
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,1	28,8 ± 5,3	NS (0,122)
NRS*	3,1 ± 1,0	3 ± 1	NS (0,694)
IRN*	104 ± 5,7	102,4 ± 6,1	NS (0,296)

\*NS: No significativo, S: significativo, ASA: *American Society of Anesthesiologists*, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, FA: Fibrilación Auricular, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica, SAOS: Síndrome de Apnea Obstrucciona del Sueño, DM: *Diabetes Mellitus*, DL: Dislipemia, IMC: Índice de Masa Corporal, NRS: *Nutritional Risk Screening*, IRN: Índice de Riesgo Nutricional.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

Las características oncológicas de ambos grupos estudiados, (segmento colorrectal afecto, localización, neoadyuvancia, estadio TNM y Astler-Coller postquirúrgicos), no mostraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que fueron comparables a este respecto (Tabla 21).

**TABLA 21. VARIABLES ONCOLÓGICAS**

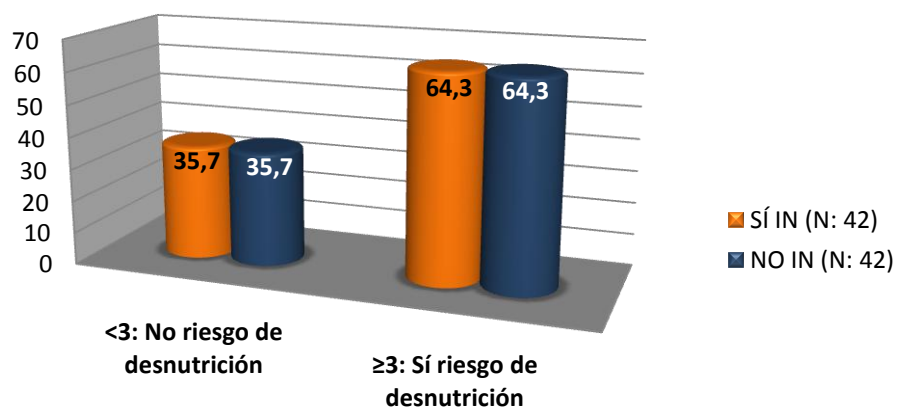
VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
NEOPLASIA COLON	20 (47,6 %)	26 (61,9 %)	NS*(0,188)
NEOPLASIA RECTO	22 (52,4 %)	16 (38,1 %)	
LOCALIZACIÓN (cm)	25,6 $\pm$ 25,2	29,7 $\pm$ 29,1	NS (0,563)
NEOADYUVANCIA			
-Quimioterapia	16 (38,1 %)	10 (23,8 %)	NS (0,176)
-Radioterapia	15 (35,7 %)	10 (23,8 %)	NS (0,259)
DURACIÓN NEOADYUVANCIA (meses)	2,1 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,4	NS (0,574)
ESTADIO TNM POSTQUIRÚRGICO			NS (0,690)
In situ	2 (4,8 %)	3 (7,1 %)	
I	7 (16,7 %)	6 (14,3 %)	
IIA	13 (31 %)	17 (40,5 %)	
IIB	4 (9,5 %)	1 (2,4 %)	
IIIA	1 (2,4 %)	-	
III B	6 (14,3 %)	6 (14,3 %)	
III C	4 (9,5 %)	7 (16,7 %)	
IV	1 (2,4 %)	-	
RC*	3 (7,1 %)	2 (4,8 %)	
ESTADIO ASTLER- COLLER			
A	3 (7,1 %)	6 (14,3 %)	
B1	6 (14,3 %)	4 (9,5 %)	
B2	13 (31 %)	16 (38,1 %)	
B3	2 (4,8 %)	-	
C1	1 (2,4 %)	-	
C2	9 (21,4 %)	10 (23,8 %)	
C3	2 (4,8 %)	4 (9,5 %)	
D	1 (2,4 %)	-	
RC*	3 (7,1 %)	2 (4,8 %)	

\*RC: Remisión Completa, NS: No significativo.

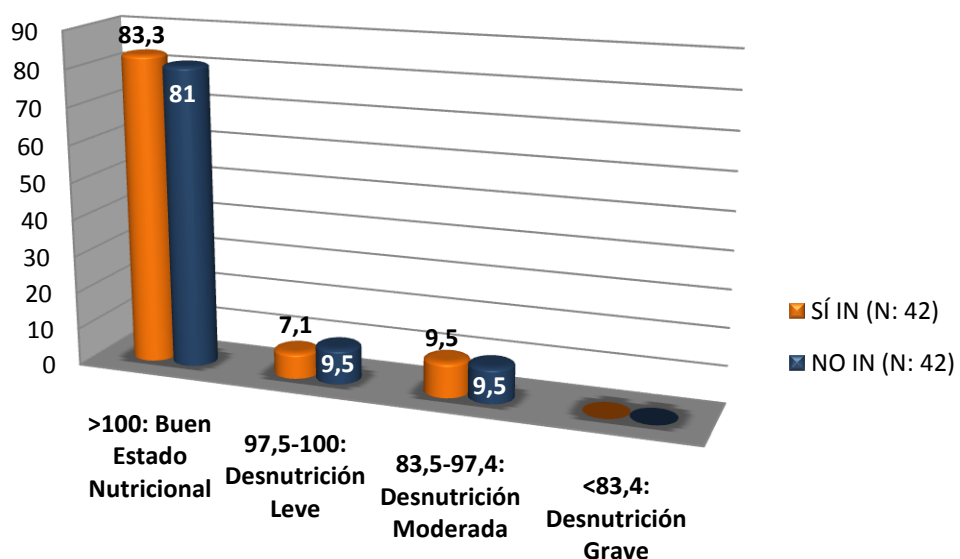
Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

En función del *Nutritional Risk Screening* (NRS) (Gráfico 1), el 64,3 % (27) de los inmunonutridos (SÍ IN) y el 64,3 % (27) de los NO IN en la primera consulta, presentaron riesgo de desnutrición. Asimismo, con el Índice Riesgo Nutricional (IRN) (Gráfico 2) los porcentajes obtenidos de riesgo de desnutrición global en el grupo de SÍ IN y NO IN, fueron similares, 16,6 % (7) y 19 % (8), respectivamente. Estos índices de riesgo nutricional presentaron diferencias estadísticamente no significativas en ambos grupos.

**Gráfico 1: NRS**



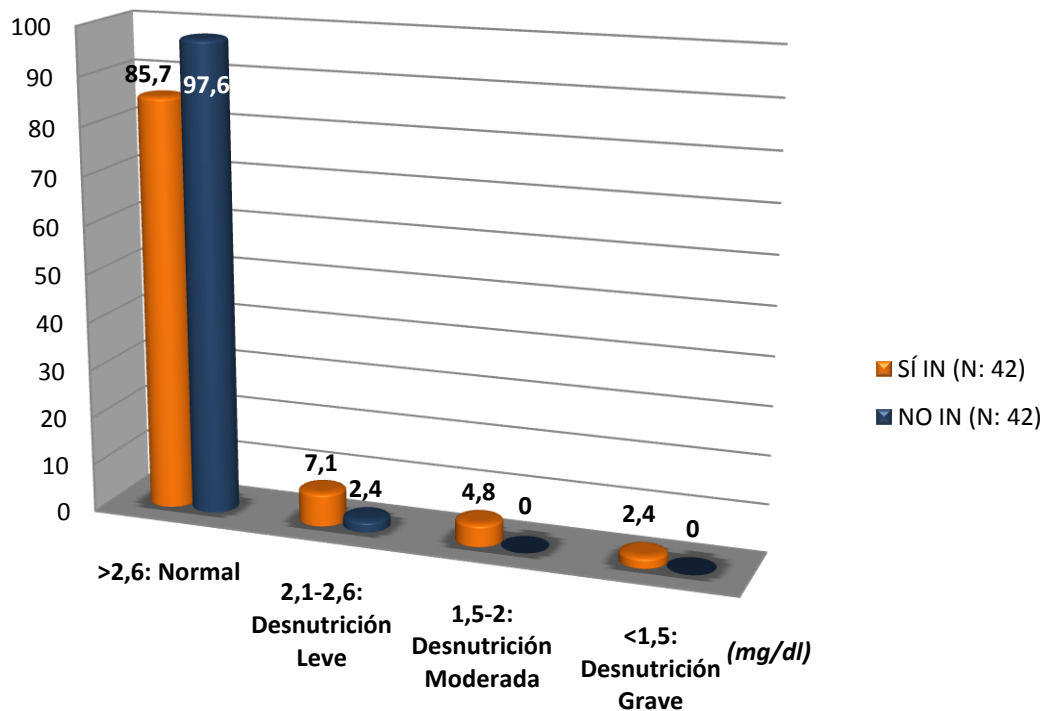
**Gráfico 2: IRN**



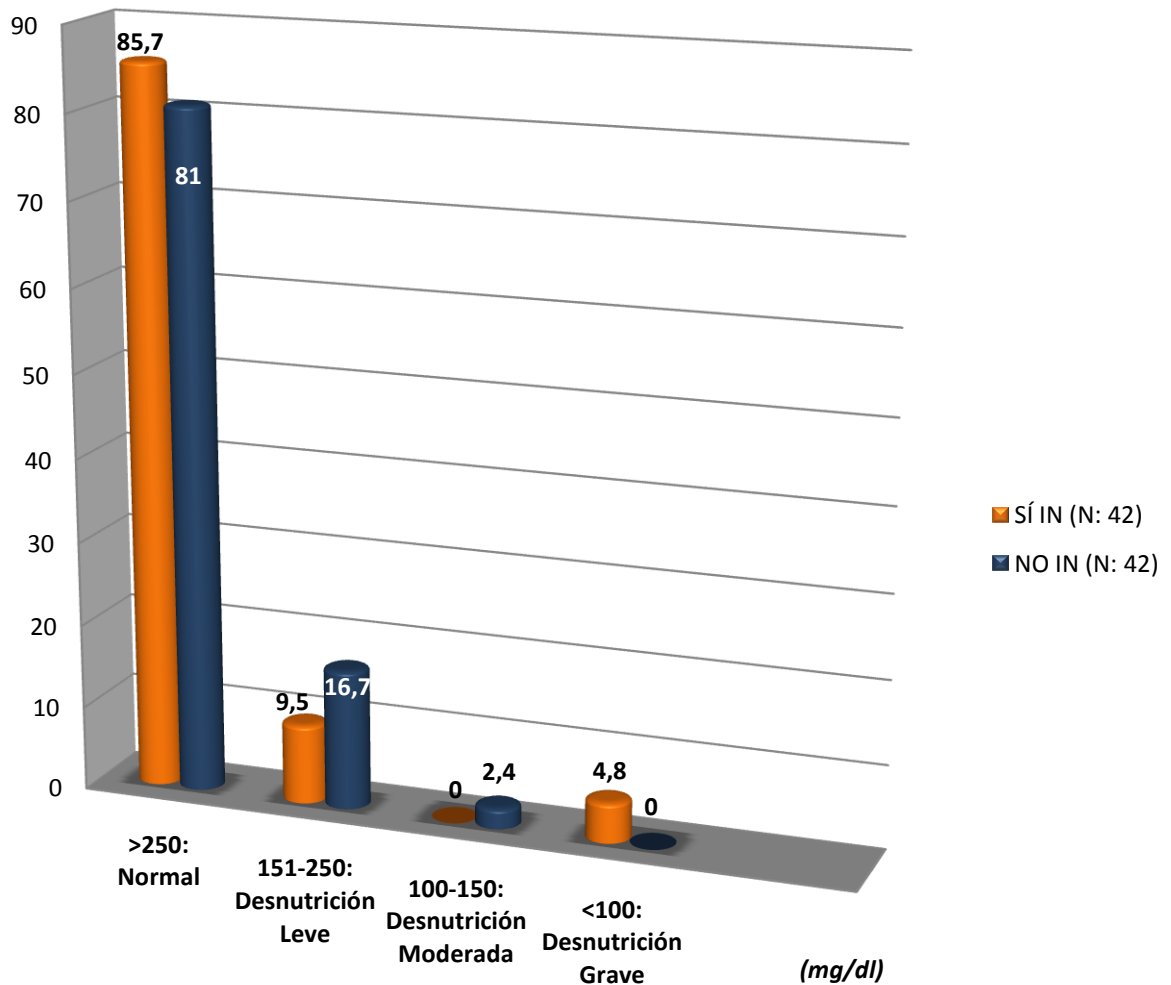
Los parámetros bioquímicos utilizados para objetivar el estado del compartimento proteico visceral y empleados por tanto, para determinar la prevalencia de desnutrición en la primera consulta fueron: RBP, transferrina, albúmina y prealbúmina.

Según los niveles recogidos de RBP y transferrina en la primera consulta (Gráficos 3 y 4), la prevalencia global de desnutrición objetivada en el grupo de SÍ IN fue de 14,3 % (6) y 14,3 % (6), respectivamente y en NO IN de 2,4 % (1) y 19,1 % (8), respectivamente. Las diferencias objetivadas en los diferentes grupos no fueron estadísticamente significativas.

**Gráfico 3: RBP (Primera Consulta)**

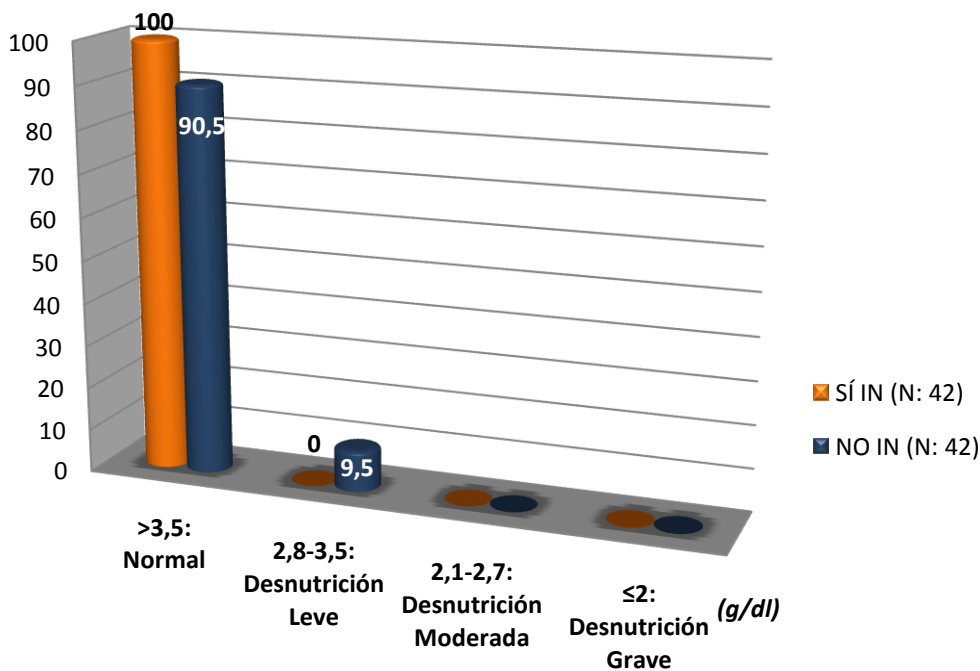


**Gráfico 4: Transferrina (Primera Consulta)**

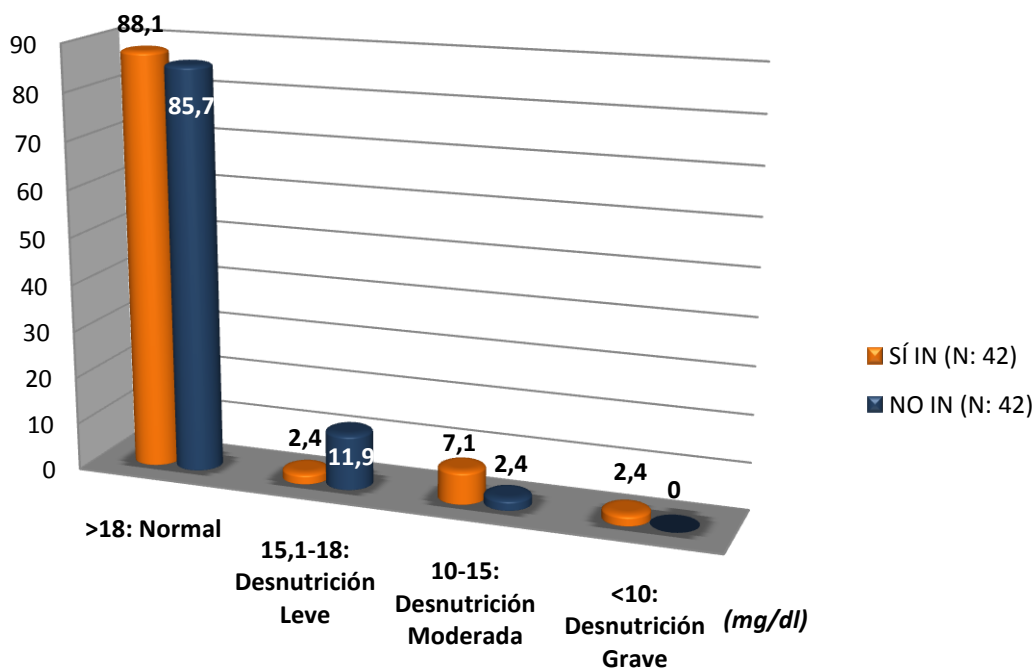


Según los niveles de albúmina, la prevalencia de desnutrición global fue del 9,5 % (4) en NO IN, sin objetivar ningún paciente inmunonutrido con dicho parámetro en rango de desnutrición (Gráfico 5). En el 11,9 % (5) del grupo de SÍ IN y en el 14,3 % (6) de NO IN se objetivó desnutrición globalmente, en función de la prealbúmina (Gráfico 6). Las diferencias objetivadas en los diferentes grupos no fueron estadísticamente significativas.

**Gráfico 5: Albúmina (Primera Consulta)**



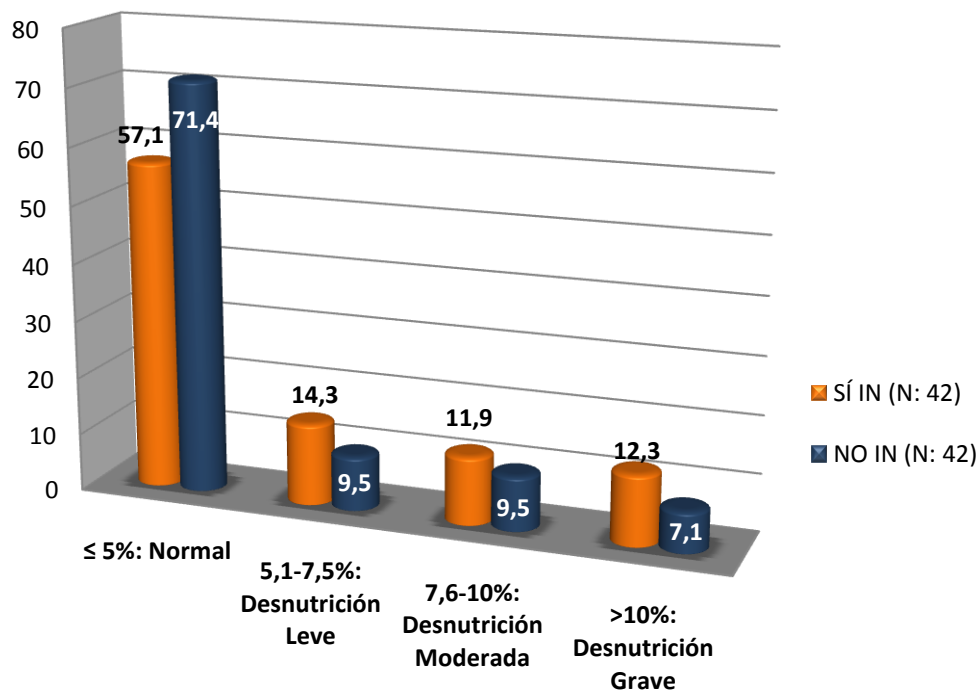
**Gráfico 6: Prealbúmina (Primera Consulta)**



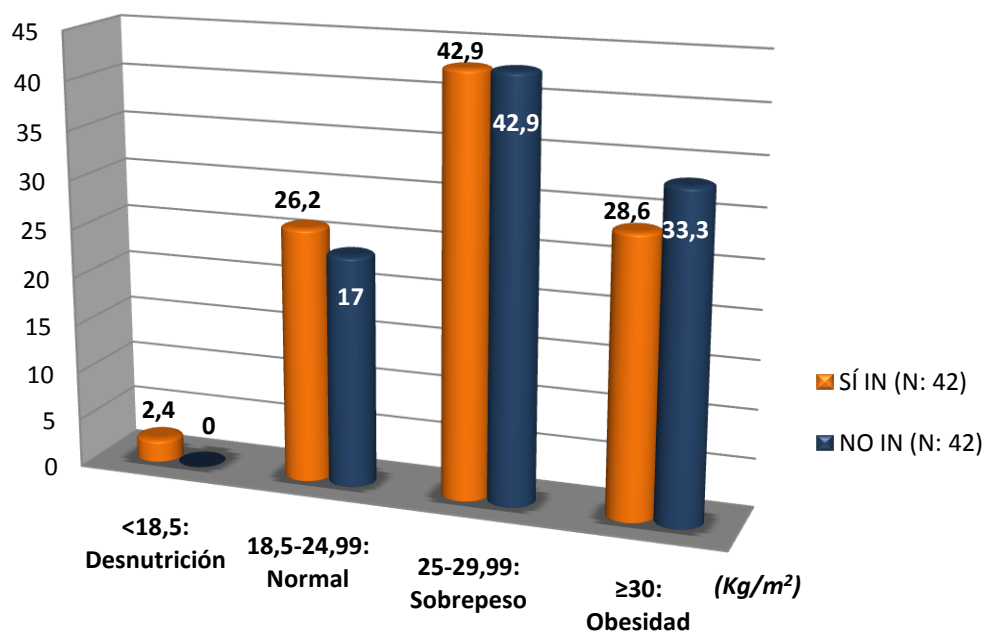


Los parámetros IMC, el porcentaje de peso perdido y niveles de colesterol total se utilizaron para la valoración calórica del estado nutricional. La prevalencia de desnutrición según estos parámetros calóricos en la primera consulta en el grupo SÍ IN fue del 64,3 % (27) y del 57,1 % (24) en el grupo no inmunonutrido. En la primera consulta, el 42,9 % (18) de los pacientes del grupo SÍ IN y hasta el 28,5 % (12) de los NO IN presentaron algún grado de desnutrición, en función del porcentaje de peso perdido (Gráfico 7). El 16,7 % (7) de los SÍ IN y el 9,5 % (4) de los NO IN presentaron una pérdida de peso superior al 10 % en los últimos 3 meses, lo cual se correlaciona con un estado de desnutrición grave. El IMC globalmente, sólo alcanzó niveles de desnutrición en un caso (1,2 %), siendo más prevalentes las categorías de sobrepeso (42,9 %) y obesidad (31 %) (Gráfico 8).

**Gráfico 7: % Peso Perdido (Primera Consulta)**

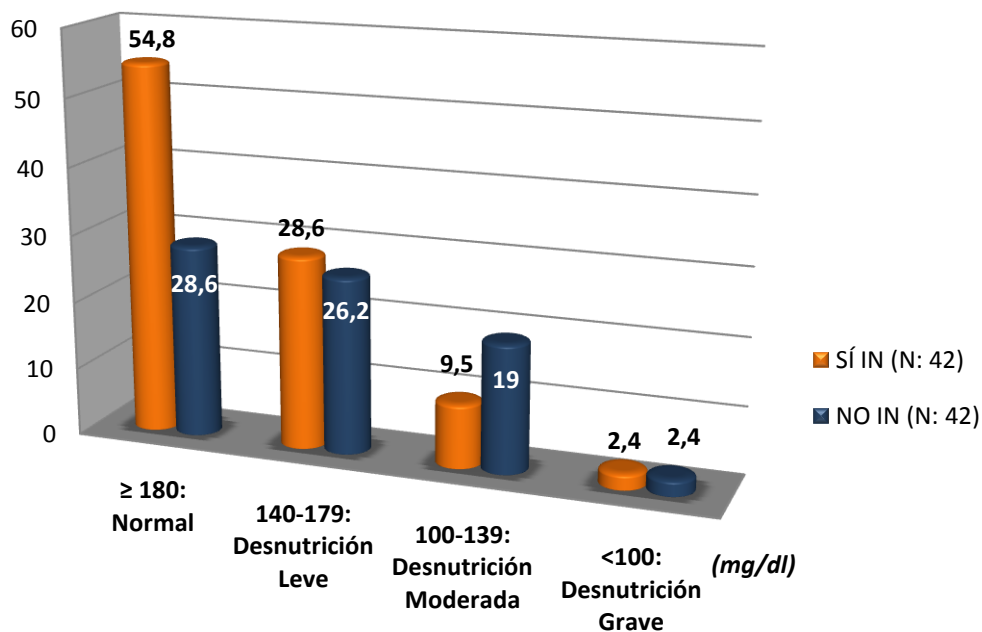


**Gráfico 8: IMC (Primera Consulta)**



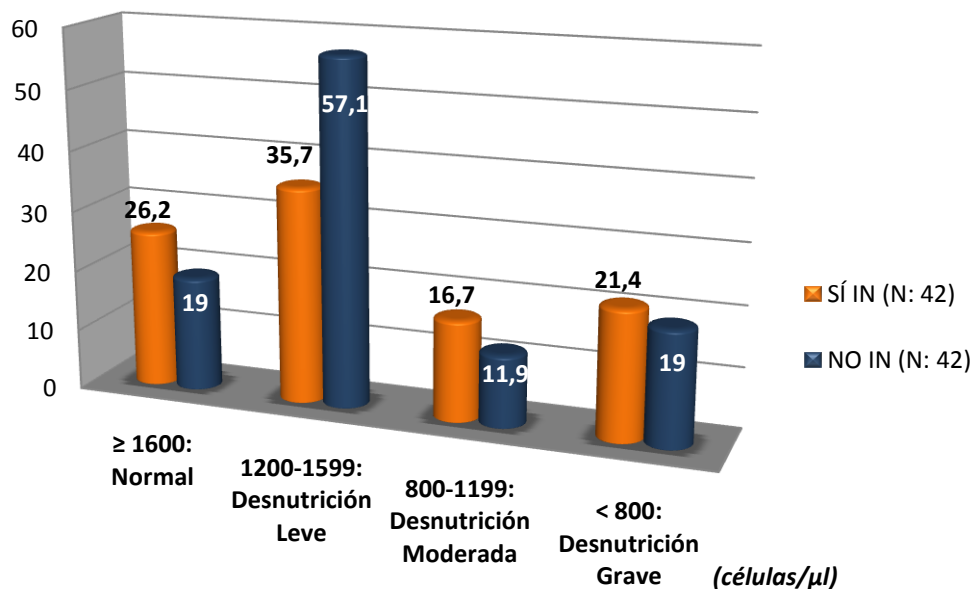
Los niveles de colesterol total mostraron una prevalencia global de desnutrición del 40,5 % (17) en el grupo de Sí IN y del 47,6 % (20) en NO IN (Gráfico 9). De las tres últimas variables en ninguna se objetivaron diferencias estadísticamente significativas.

**Gráfico 9: Colesterol Total (Primera Consulta)**



Los linfocitos totales como parámetro inmunológico (Gráfico 10), presentaron valores de desnutrición en el grupo de SÍ IN, de forma global, en el 73,8 % (31) y en NO IN en el 88 % (34), y no fueron significativos desde el punto de vista estadístico.

### Gráfico 10: Linfocitos Totales (Primera Consulta)



Los restantes parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en la primera consulta mostraron resultados estadísticamente no significativos en SÍ IN y NO IN, salvo en los parámetros Hemoglobina, Hematocrito, Urea, Creatinina, Linfocitos CD19 y Complemento C4 que presentaron un valor de  $p < 0,05$  (Tabla 22).

**TABLA 22. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS EN LA PRIMERA CONSULTA**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
HEMOGLOBINA (g/dl)	13,3 ± 2,0	12,1 ± 2,1	S*(0,012)
HEMATOCRITO (%)	39,6 ± 5,4	36,4 ± 6,4	S (0,014)
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	6,9 ± 0,4	6,7 ± 0,6	NS*(0,122)
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	126,5 ± 59,5	106,5 ± 40,2	NS (0,109)
UREA (mg/dl)	39,5 ± 10,3	48,2 ± 18,6	S (0,027)
CREATININA (mg/dl)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,4	S (0,021)
HIERRO (μg/dl)	62,2 ± 37,7	46,5 ± 21,6	NS (0,077)
LINFOCITOS TOTALES (células/μl)	1683,3 ± 1098,8	1566,7 ± 901,7	NS (0,833)
LINFOCITOS CD3 (células/μl)	1145,7 ± 854,1	904,9 ± 447,4	NS (0,144)
CD3 (%)	65,1 ± 11	64,5 ± 15,5	NS (0,857)

LINFOCITOS CD19 (células/ $\mu$ l)	135,1 $\pm$ 139,7	63,2 $\pm$ 41,8	S (0,025)
CD19 (%)	7,5 $\pm$ 5,9	4,8 $\pm$ 3,4	NS (0,081)
COMPLEMENTO C3 (mg/dl)	135,6 $\pm$ 25,7	125,5 $\pm$ 29,1	NS (0,136)
COMPLEMENTO C4 (mg/dl)	28,1 $\pm$ 7,1	24,7 $\pm$ 6,8	S (0,049)
IgG (mg/dl)*	1138,5 $\pm$ 335,1	1220,4 $\pm$ 402,3	NS (0,353)
IgA (mg/dl)*	317,6 $\pm$ 124,9	284,1 $\pm$ 139,8	NS (0,292)
IgM (mg/dl)*	100,9 $\pm$ 67,7	98 $\pm$ 68,1	NS (0,654)
PCR (mg/dl)*	1,5 $\pm$ 2,7	1,7 $\pm$ 2,3	NS (0,131)

\*IgG, IgA, IgM: inmunoglobulina G, A y M, PCR: Proteína C Reactiva, NS: No significativo.

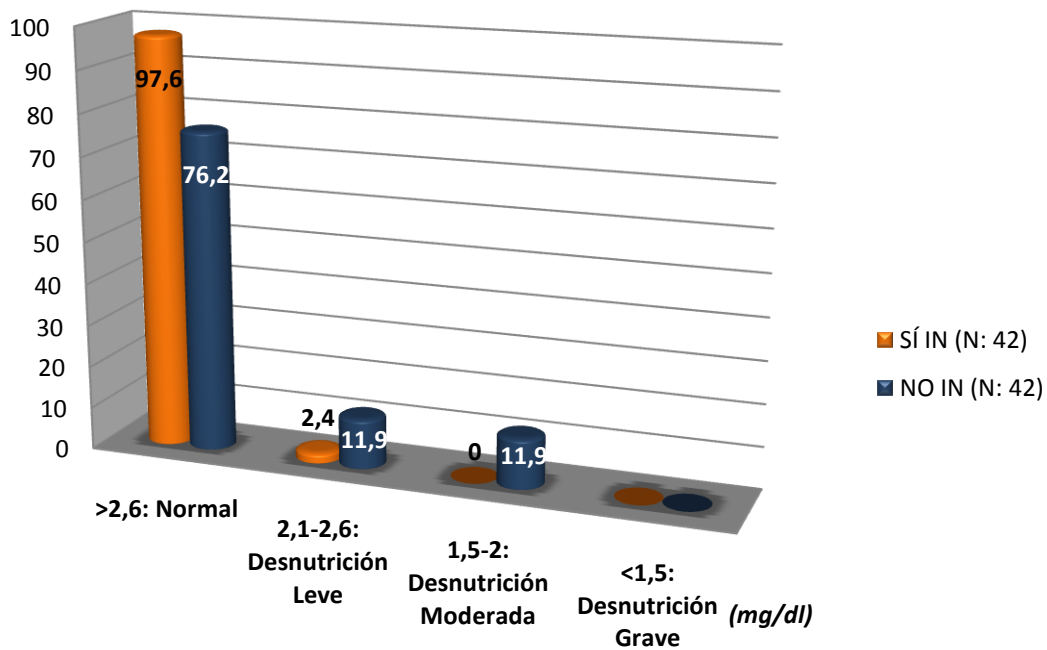
Las variables cuantitativas están expresadas como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

En los pacientes que recibieron inmunonutrición preoperatoria (N: 42), la duración media del tratamiento fue de  $7,3 \pm 0,8$  días, con un volumen ingerido medio de  $5180,1 \pm 618,4$  ml. La adhesión al tratamiento objetivada telefónicamente al tercer y sexto día fue completa, salvo en un caso, que hubo de concluir la ingesta de inmunodieta el quinto día por diarrea. De forma que, en un solo caso se registraron efectos adversos (2,4 %), en los sujetos que recibieron inmunonutrición.

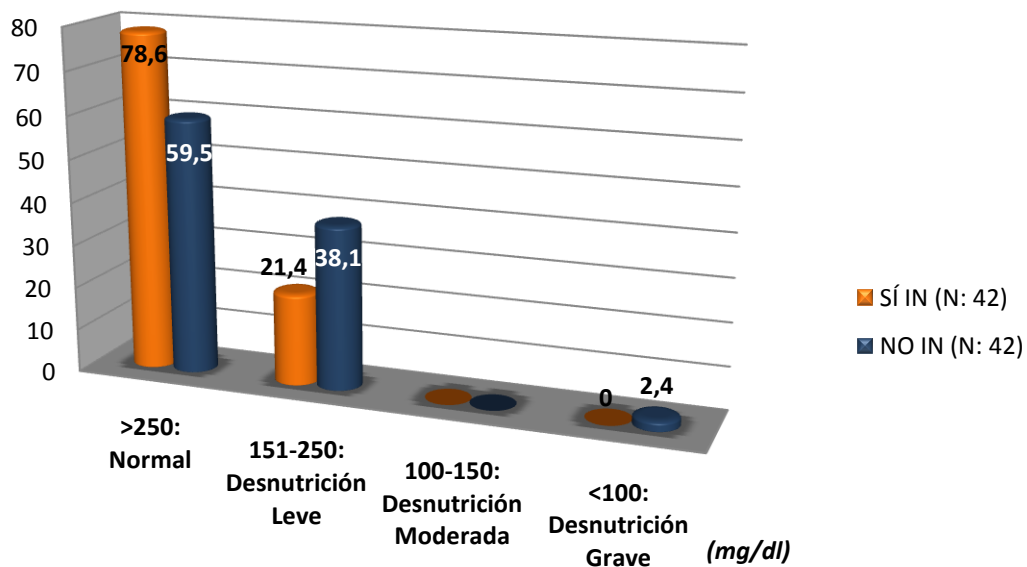
Transcurridos ocho días tras el inicio de la suplementación oral preoperatoria con Impact© Oral en el grupo randomizado, todos los sujetos incluidos en el estudio ingresaron para la preparación preoperatoria.

La determinación de RBP en el preoperatorio mostró un incremento de sus niveles en el grupo de SÍ IN con respecto del grupo de NO IN. En este último grupo, sus niveles preoperatorios descendieron en relación a la primera consulta y las diferencias de los resultados en ambos grupos resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,012$ ) (Gráfico 11). Por lo tanto, globalmente, la tasa de desnutrición en función de la RBP en el grupo de SÍ IN fue inferior a la determinación en la primera consulta, siendo del 2,4 % (1), mientras que en el grupo de NO IN se cuadruplicó, siendo del 23,8 % (10).

**Gráfico 11: RBP (Preoperatorio)**

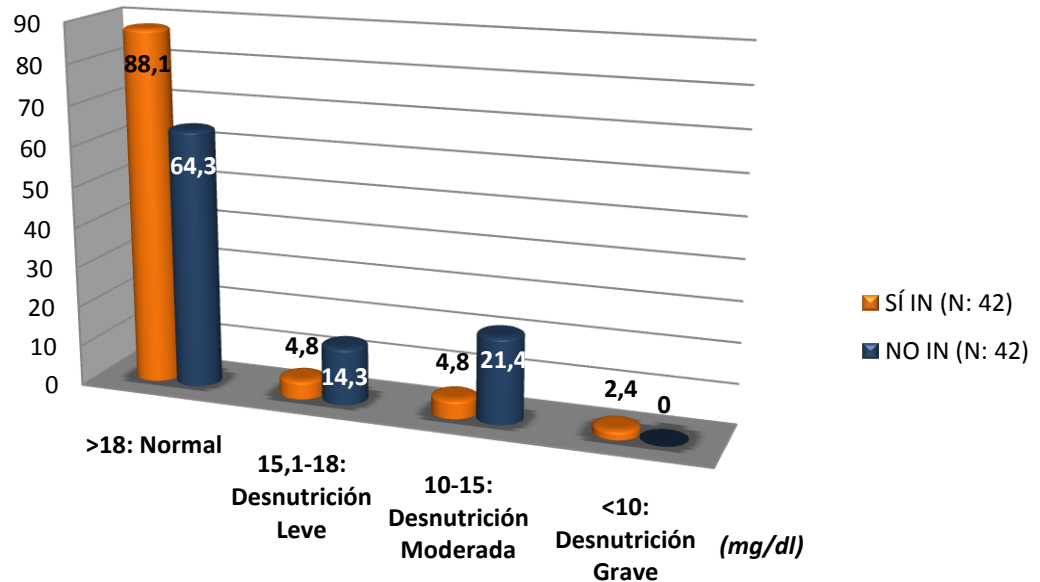


**Gráfico 12: Transferrina (Preoperatorio)**



En el preoperatorio se objetivó un incremento de la prevalencia de desnutrición global en función de la transferrina y prealbúmina en los dos subgrupos estudiados (Gráficos 12 y 13).

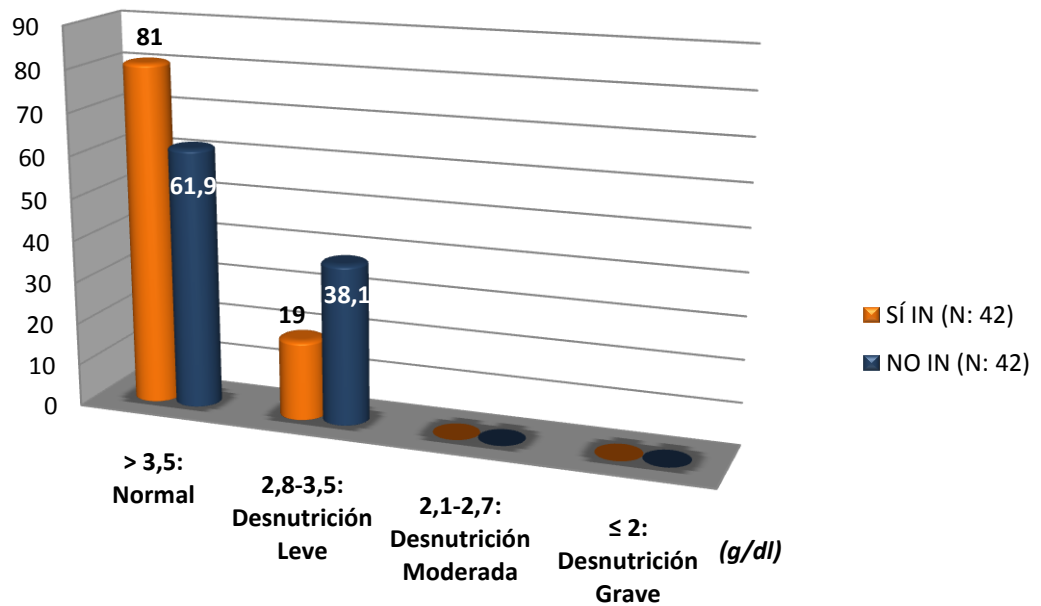
**Gráfico 13: Prealbúmina (Preoperatorio)**



Esto es, para transferrina y prealbúmina en SÍ IN fue del 21,4 % (9) y 12 % (5), respectivamente y en NO IN del 40,5 % (17) y 35,7 % (15), respectivamente. Los resultados obtenidos con albúmina y transferrina no fueron estadísticamente significativos, a diferencia de los obtenidos con la prealbúmina que alcanzaron la significación con un valor de  $p=0,029$ .

La albúmina, también se determinó en el preoperatorio, mostrando una disminución de sus niveles, y por tanto, un incremento global en el porcentaje de desnutrición, tanto en el grupo de SÍ IN con un 19 % (8), como en el de NO IN con un 38,1 % (16), en ambos casos en la categoría de desnutrición leve. (Gráfico 14).

**Gráfico 14: Albúmina (Preoperatorio)**



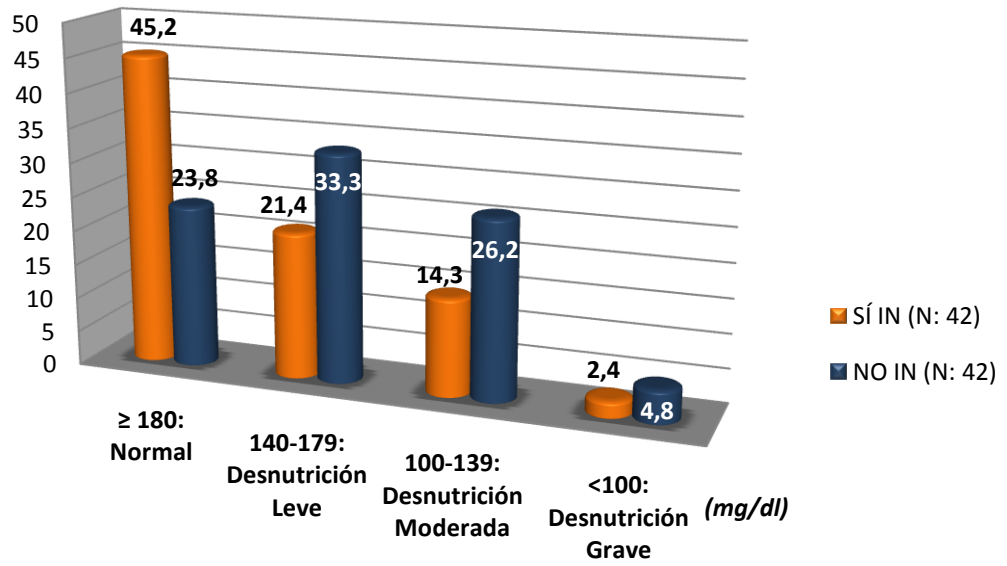
En la fase preoperatoria, para la valoración calórica del estado nutricional se utilizó el colesterol total, objetivando un incremento de la tasa de desnutrición global con respecto de la primera consulta en NO IN con un 64,3 % (27) y un descenso en Sí IN con un 38,1 % (16), respectivamente (Gráfico 15). Estos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,034$ ).

Los linfocitos totales como parámetro inmunológico en el preoperatorio mostraron un leve descenso del porcentaje global de desnutrición en el grupo de Sí IN, siendo del 71,5 % (30), con un incremento del mismo en NO IN, con un 92,8 % (39) (Gráfico 16). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

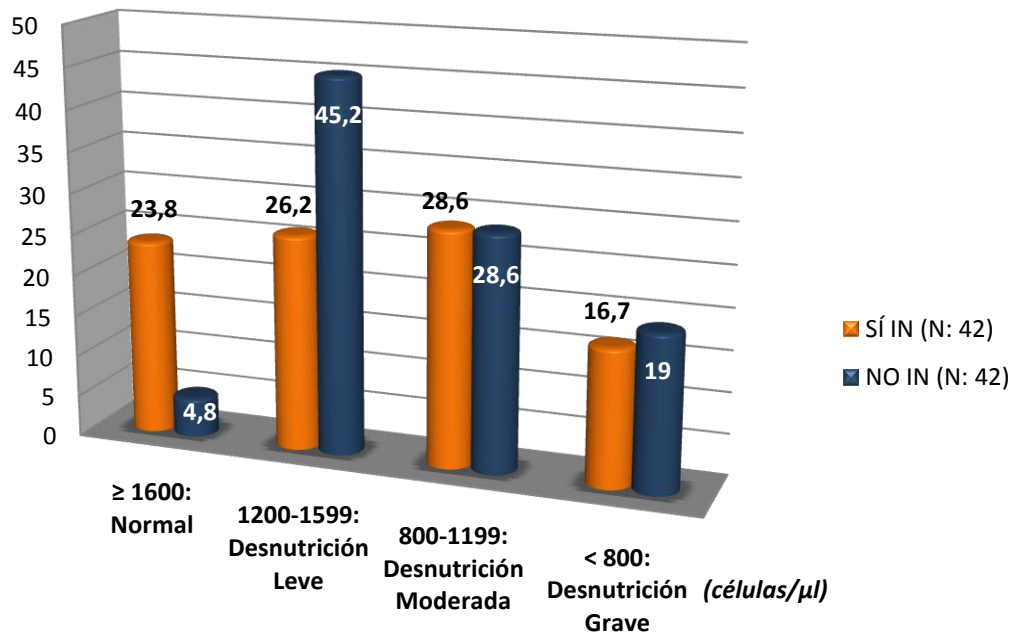
En todos los parámetros anteriores (RBP, transferrina, prealbúmina, albúmina, colesterol total, linfocitos totales), el incremento de la prevalencia de desnutrición global en el preoperatorio fue mayor en el grupo de NO IN que en el de Sí IN.



**Gráfico 15: Colesterol Total (Preoperatorio)**



**Gráfico 16: Linfocitos Totales (Preoperatorio)**



Los restantes parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en el preoperatorio mostraron resultados estadísticamente no significativos en ambos

grupos de estudio (SÍ IN y NO IN), salvo en el caso de los niveles de hierro ( $p=0,048$ ) (Tabla 23).

**TABLA 23. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS EN EL PREOPERATORIO**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
HEMOGLOBINA (g/dl)	12,5 ± 2,2	11,5 ± 2	NS*(0,050)
HEMATOCRITO (%)	37,2 ± 6,0	34,8 ± 5,8	NS (0,079)
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	6,4 ± 0,7	6,1 ± 0,8	NS (0,134)
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	128,5 ± 63,1	123,2 ± 49,2	NS (0,692)
UREA (mg/dl)	43,2 ± 13,8	43,5 ± 13,5	NS (0,951)
CREATININA (mg/dl)	1 ± 0,3	1 ± 0,3	NS (0,837)
HIERRO (µg/dl)	<b>73,4 ± 47</b>	<b>51,7 ± 32,6</b>	<b>S*(0,048)</b>
LINFOCITOS TOTALES (células/µl)	1480 ± 951,7	1278,1 ± 747,8	NS (0,478)
LINFOCITOS CD3 (células/µl)	1023,8 ± 821,4	918,8 ± 448,9	NS (0,525)
CD3 (%)	63,2 ± 15,7	67,3 ± 12,1	NS (0,227)
LINFOCITOS CD19 (células/µl)	143,6 ± 145,4	123,9 ± 263,5	NS (0,295)
CD19 (%)	8,7 ± 6,8	6,8 ± 5,4	NS (0,280)
COMPLEMENTO C3 (mg/dl)	124,8 ± 31	122,4 ± 30,8	NS (0,756)
COMPLEMENTO C4 (mg/dl)	25,5 ± 9,6	24 ± 8,4	NS (0,494)
IgG (mg/dl)*	1050,3 ± 254,1	1009,9 ± 328,4	NS (0,568)
IgA (mg/dl)*	271,8 ± 125,8	246,8 ± 110,4	NS (0,380)
IgM (mg/dl)*	79,3 ± 39,6	94 ± 65,3	NS (0,837)
PCR (mg/dl)*	1,3 ± 2,2	2,7 ± 4,5	NS (0,197)

\*IgG, IgA, IgM: inmunoglobulina G, A y M, PCR: Proteína C Reactiva, NS: No significativo.

Las variables cuantitativas están expresadas como medias ± su desviación estándar. Un valor de  $p<0,05$  se considera significativo.

Las variables recogidas de la preparación preoperatoria: preparación mecánica del colon, profilaxis antibiótica y de la trombosis venosa profunda, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos de estudio (SÍ IN y NO IN) (Tabla 24).

**TABLA 24. VARIABLES DESCRIPTIVAS PREOPERATORIAS**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
PMC*			
-Fosfosoda	41 (97,6 %)	41 (97,6 %)	NS*(1)
-Enema rectal	2 (4,8 %)	1 (2,4 %)	NS (1)
EFFECTOS ADVERSOS DE PMC	<b>2 (4,8 %)</b>	-	
-Nauseas	1 (50 %)	-	

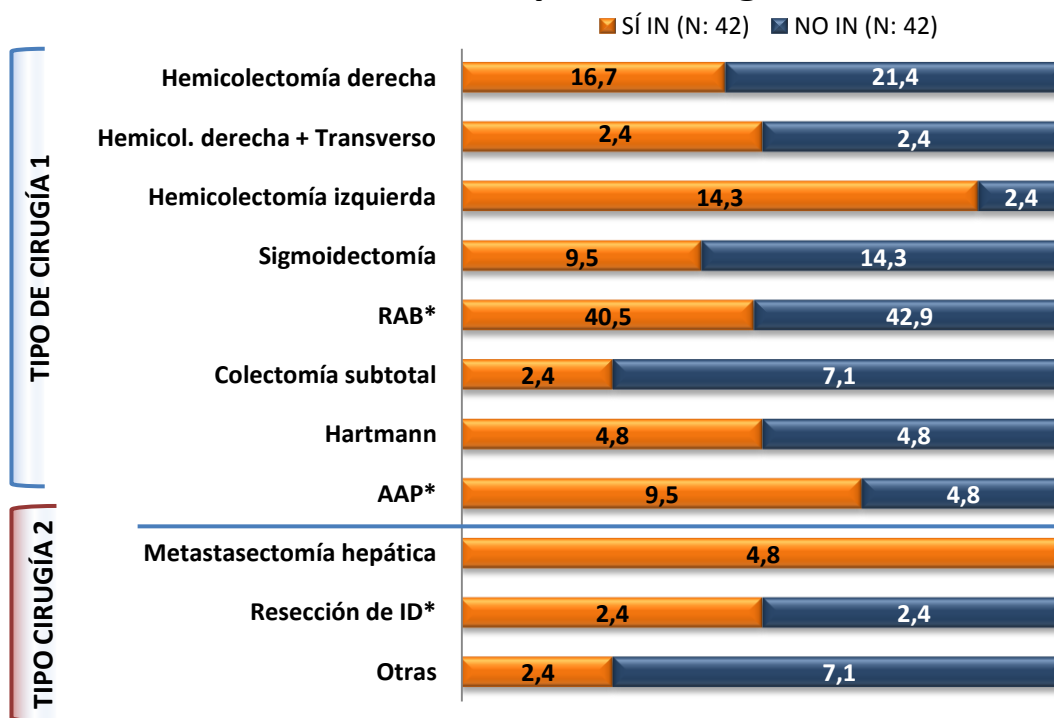
-Dolor abdominal	1 (50 %)	-	
<b>PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</b>	<b>41 (97,6 %)</b>	<b>40 (95,2 %)</b>	NS (0,157)
-Cefoxitina + Metronidazol	27 (64,3 %)	29 (72,5 %)	NS (0,745)
-Gentamicina + Metronidazol	4 (9,5 %)	4 (10 %)	
-Otra	10 (23,8 %)	7 (17,5 %)	
<b>PROFILAXIS TVP*</b>	<b>41 (97,6 %)</b>	<b>41 (97,6 %)</b>	NS (1)
-Bemiparina 3500 UI	40 (95,2 %)	40 (95,2 %)	NS (1)
-Otra	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	

\*PMC: Preparación Mecánica del Colon, TVP: Trombosis Venosa Profunda, NS: No significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de cirugía ni en el resto de variables quirúrgicas en ambos grupos de estudio (Gráfico 17 y Tabla 25).

### Gráfico 17: Tipo de Cirugía



\*RAB: Resección Anterior Baja, AAP: Amputación Abdominoperineal, ID: Intestino Delgado.

TABLA 25. VARIABLES DESCRIPTIVAS QUIRÚRGICAS

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
<b>ABORDAJE</b>			NS*(0,827)
-Abierto	21 (50 %)	22 (52,4 %)	
-Laparoscópico	21 (50 %)	20 (47,6 %)	
<b>DURACIÓN CIRUGÍA (min)</b>	144,8 ± 52,8	135,3 ± 36,2	NS (0,699)
<b>GRADO CIRUJANO</b>			NS (1)
-Plantilla	40 (95,2 %)	40 (95,2 %)	
-MIR*	2 (4,8%)	2 (4,8%)	
<b>ANASTOMOSIS</b>	<b>36 (85,7 %)</b>	<b>38 (90,5 %)</b>	NS (0,516)
-Manual	13 (36,1 %)	12 (31,6 %)	
-Mecánica	23 (63,9 %)	26 (68,4 %)	
<b>TIPO ANASTOMOSIS</b>			NS (0,710)
-LL*	9 (21,4 %)	11 (26,2 %)	
-TT*	23 (54,8 %)	25 (59,5 %)	
-TL*	1 (2,4 %)	2 (4,8 %)	
-Reservorio en "J"	1 (2,4 %)	-	
<b>DRENAJE</b>	<b>32 (76,2 %)</b>	<b>33 (78,6 %)</b>	NS (0,879)
-Aspirativo	32 (100 %)	29 (87,9 %)	NS (0,060)
-No aspirativo	-	4 (12,1 %)	
<b>SNG*</b>	14 (33,3 %)	14 (33,3 %)	NS (0,851)
<b>PÉRDIDA SANGUÍNEA (ml)</b>	163,4 ± 164,5	294 ± 381,3	NS (0,241)
<b>TRANSFUSIÓN</b>	<b>6 (14,3 %)</b>	<b>12 (28,6 %)</b>	NS (0,111)
<b>VOLUMEN TRANSFUSIÓN (ml)</b>	375 ± 136,9	625 ± 405,9	NS (0,125)
<b>ESTOMA PROTECCIÓN</b>	5 (11,9 %)	1 (2,4 %)	NS (0,101)
<b>ESTOMA DEFINITIVO</b>	6 (14,3 %)	4 (9,5 %)	NS (0,667)
<b>EFFECTOS ADVERSOS INTRAOPERATORIOS</b>	<b>6 (14,3 %)</b>	<b>5 (11,9 %)</b>	NS (0,591)
-Fuga anastomosis	2 (33,3 %)	2 (50 %)	
-Fallo grapado	1 (16,7 %)	1 (25 %)	
-Vertido heces	1 (16,7 %)	-	
-Otros	2 (33,3 %)	2 (50 %)	

\*MIR: Médico Interno Residente, TT: Término-Terminal, LL: Latero-Lateral, TL: Término-Lateral, SNG: Sonda Nasogástrica, NS: No significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias ± su desviación estándar. Un valor de p<0,05 se considera significativo.

Globalmente, el tipo de cirugía más frecuente fue la resección anterior baja (41,7 %) seguida de la hemicolectomía derecha (19 %), con predominio de las anastomosis mecánicas (66,2 %) frente a las manuales (33,8 %) y con utilización de drenaje y SNG en un 77,4 % y un 33,3 %, respectivamente. Las cirugías fueron realizadas en su mayoría por cirujanos de plantilla (95,2 %), objetivando efectos

adversos intraoperatorios en el 13,1 % de los casos y requiriendo transfusión el 21,4 % de los pacientes.

Los parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en el segundo día postoperatorio no mostraron resultados estadísticamente significativos en ambos grupos de estudio. (Tabla 26).

**TABLA 26. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS EN EL 2º DÍA POSTOPERATORIO**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
HEMOGLOBINA (g/dl)	11,2 ± 1,8	10,7 ± 1,5	NS*(0,162)
HEMATOCRITO (%)	33,8 ± 5,0	31,6 ± 4	NS (0,074)
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	5,4 ± 0,7	5,2 ± 0,9	NS (0,211)
LINFOCITOS TOTALES (células/ $\mu$ l)	1082,8 ± 815,1	875 ± 459,3	NS (0,576)

\*NS: No significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

Los niveles de proteínas totales en el grupo Sí IN en el quinto día postoperatorio fueron superiores a los del grupo que no recibió inmunodieta, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,017$ ). Los restantes parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en el quinto día postoperatorio mostraron resultados estadísticamente no significativos en los grupos estudiados (Tabla 27).

**TABLA 27. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS EN EL 5º DÍA POSTOPERATORIO**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
HEMOGLOBINA (g/dl)	11,5 ± 1,8	10,8 ± 1,4	NS*(0,086)
HEMATOCRITO (%)	34,3 ± 5	32,2 ± 4,1	NS (0,057)
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	5,8 ± 0,9	5,3 ± 0,7	S*(0,017)
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	144,9 ± 58,1	142 ± 48,9	NS (0,838)
UREA (mg/dl)	46,6 ± 33,3	48,7 ± 16	NS (0,845)
CREATININA (mg/dl)	1 ± 0,6	1,1 ± 0,3	NS (0,585)
HIERRO ( $\mu$ g/dl)	27,1 ± 23	30,3 ± 15	NS (0,591)
LINFOCITOS TOTALES (células/ $\mu$ l)	987,9 ± 730,9	1072 ± 662,5	NS (0,190)
LINFOCITOS CD3 (células/ $\mu$ l)	670,1 ± 618,6	697,1 ± 418,4	NS (0,206)
CD3 (%)	62,2 ± 10,8	63,9 ± 12	NS (0,582)
LINFOCITOS CD19	93,3 ± 93,5	127 ± 247,6	NS (0,332)

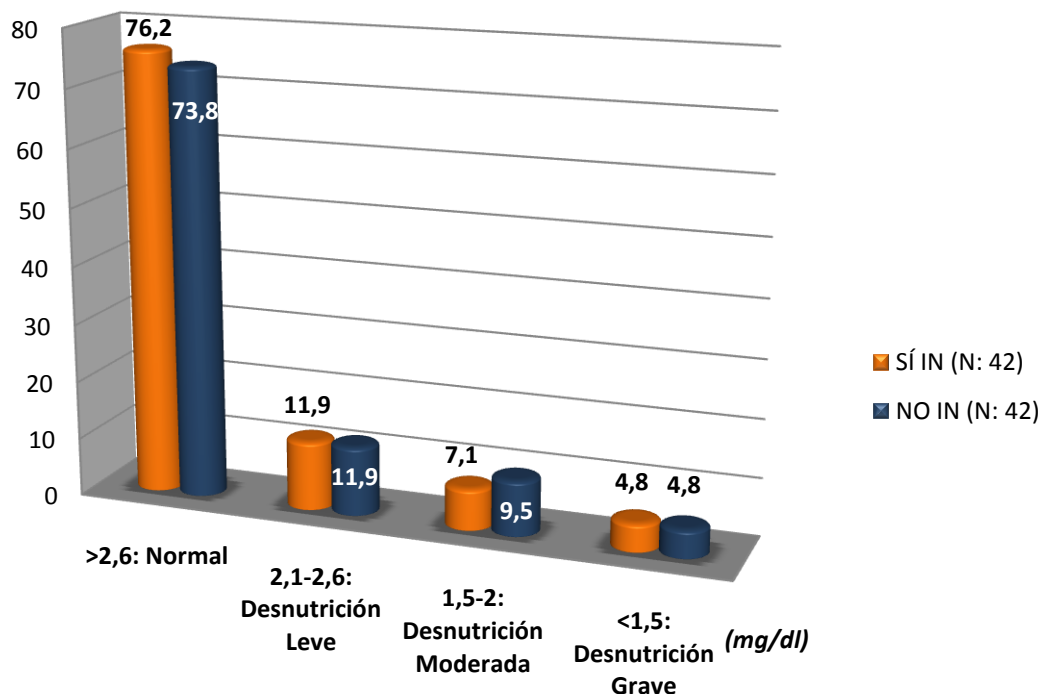
(células/ $\mu$ l)			
CD19 (%)		8,3 $\pm$ 4,7	9,6 $\pm$ 6 NS (0,395)
COMPLEMENTO C3 (mg/dl)		126,7 $\pm$ 39	122,6 $\pm$ 44,9 NS (0,715)
COMPLEMENTO C4 (mg/dl)		26,4 $\pm$ 8,3	22,6 $\pm$ 8,1 NS (0,089)
IgG (mg/dl)*		942,7 $\pm$ 244,8	803,2 $\pm$ 322,9 NS (0,071)
IgA (mg/dl)*		254,2 $\pm$ 123,6	221,3 $\pm$ 104,1 NS (0,281)
IgM (mg/dl)*		73,6 $\pm$ 37,2	83,2 $\pm$ 48,3 NS (0,401)
PCR (mg/dl)*		10,6 $\pm$ 6,2	11 $\pm$ 6,2 NS (0,797)

\*IgG, IgA, IgM: inmunoglobulina G, A y M, PCR: Proteína C Reactiva, NS: No significativo, S: significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

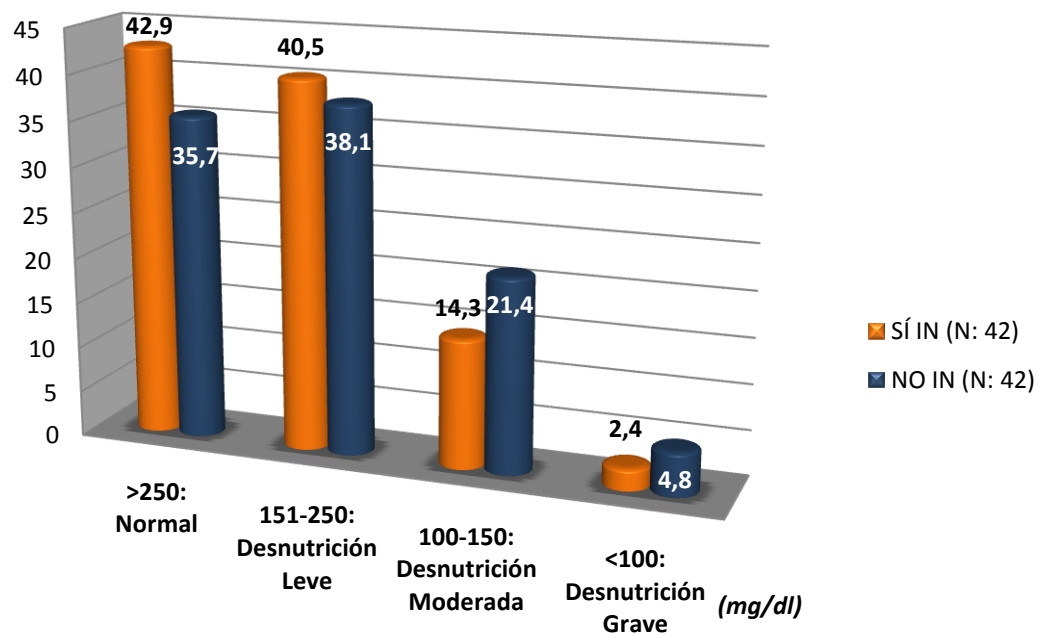
La tasa de desnutrición en función de la RBP en el 5º día postoperatorio (Gráfico 18) fue superior en ambos grupos a la determinación en el preoperatorio, siendo del 23,8 % (10) en SÍ IN y del 26,2 % (11) en NO IN. Globalmente, se incrementaron todas las categorías de desnutrición, salvo la moderada en NO IN, que descendió. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

**Gráfico 18: RBP (5º dpo)**

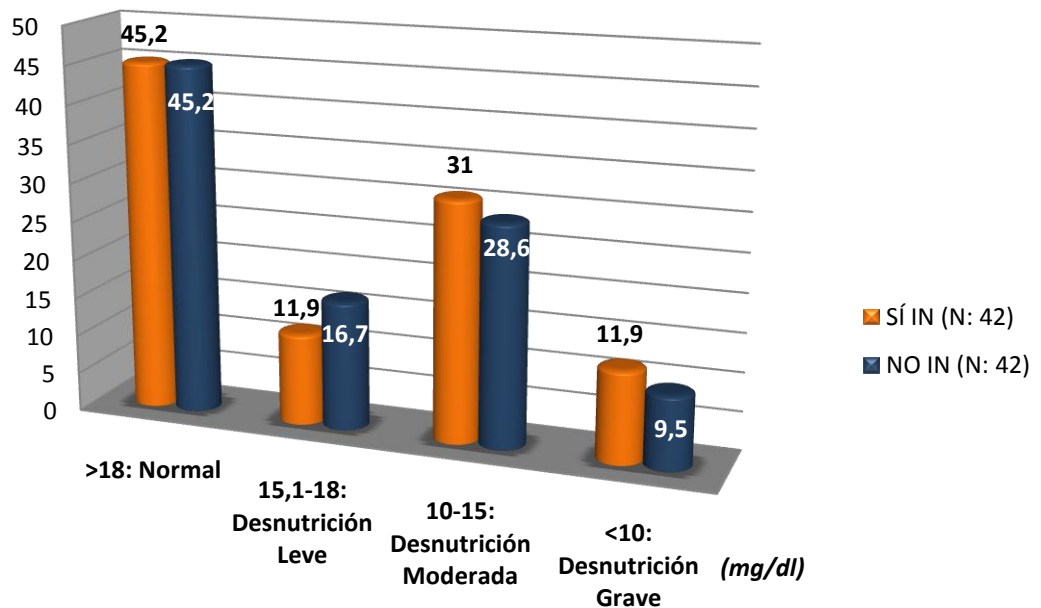


El porcentaje de desnutrición global en función de la transferrina (Gráfico 19) y la prealbúmina (Gráfico 20) en el 5º día postoperatorio, presentó un incremento de estos parámetros en los dos subgrupos estudiados. Esto es, para transferrina y prealbúmina en SÍ IN fue del 57,2 % (24) y del 54,8 % (23), respectivamente y en NO IN del 64,3 % (27) y del 54,8 % (23), respectivamente. En ambos parámetros, aumentaron todas las categorías de desnutrición en ambos grupos de estudio, con respecto del preoperatorio. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

**Gráfico 19: Transferrina (5º dpo)**



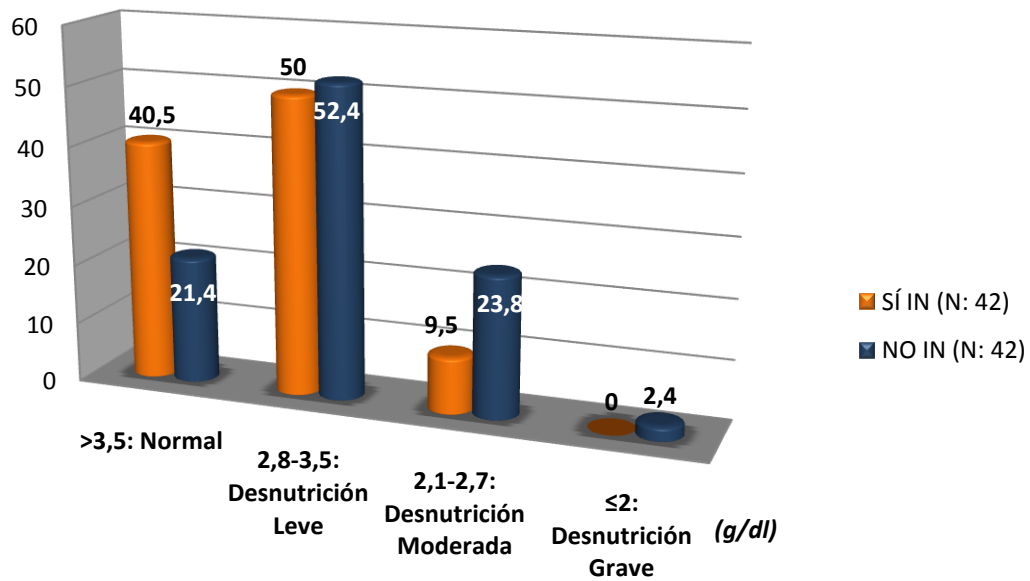
**Gráfico 20: Prealbúmina (5º dpo)**



La albúmina mostró una disminución de sus niveles en el 5º día postquirúrgico, con respecto del preoperatorio, y por tanto, un incremento global en la prevalencia de desnutrición, tanto en el grupo de SÍ IN con un 59,5 % (25), como en el de NO IN con un 78,6 % (33). Asimismo, también aumentaron todas las categorías (leve, moderada y grave) (Gráfico 21). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

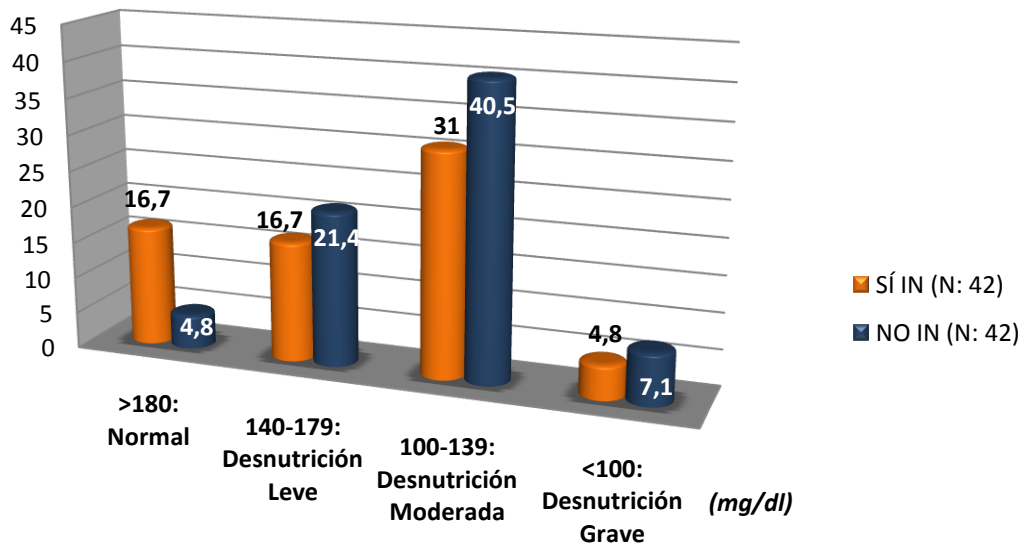


**Gráfico 21: Albúmina (5º dpo)**



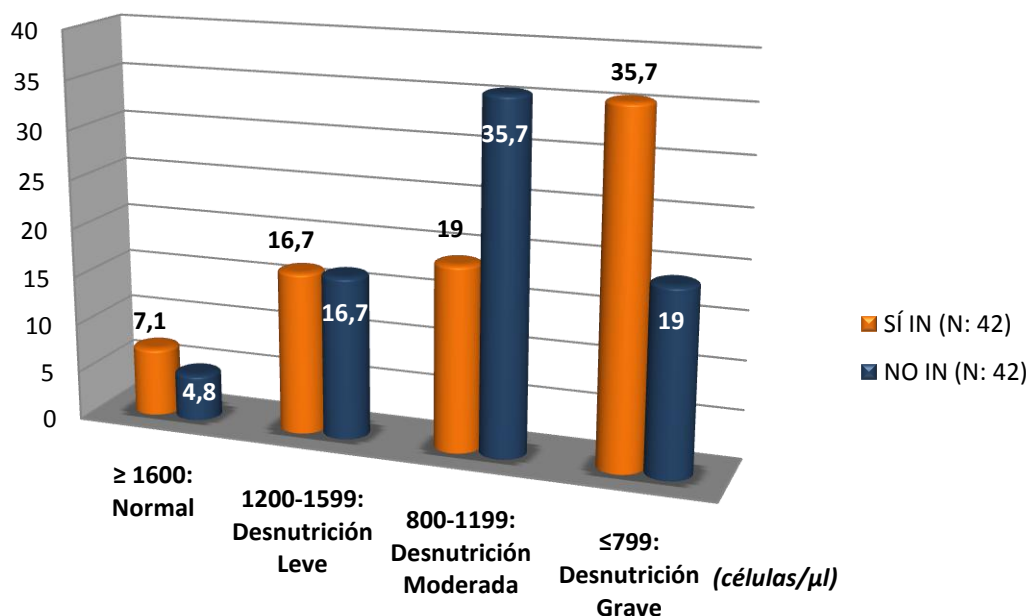
La tasa de desnutrición en función de los niveles de colesterol total en el 5º día postquirúrgico fue del 52,4 % (22) en SÍ IN y del 69 % (29) en NO IN (Gráfico 22). Globalmente, se produjo un incremento en la categoría de desnutrición moderada 35,7 % (30) y grave 6 % (5), disminuyendo la de leve. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

**Gráfico 22: Colesterol Total (5º dpo)**



Los niveles de linfocitos totales como parámetro inmunológico en el 5º día postoperatorio (Gráfico 23) mostraron un estabilización del porcentaje global de desnutrición con respecto del preoperatorio en el grupo de SÍ IN, siendo del 71,4 % (30) y un descenso en NO IN, con un 71,4 % (30). Globalmente disminuyeron las tres categorías de desnutrición, salvo la grave en NO IN que permaneció igual. No se halló significación estadística en estos resultados.

**Gráfico 23: Linfocitos Totales (5º dpo)**



Las variaciones de los parámetros nutricionales, bioquímicos e inmunológicos fueron analizadas en el tiempo comparando entre sí los resultados obtenidos en la consulta, preoperatorio, 2º y 5º día postoperatorios, así como las diferencias entre los grupos analizados (SÍ IN y NO IN) mediante el análisis de medidas repetidas. La variable albúmina presentó un descenso de sus niveles en el preoperatorio y 5º día postoperatorio, con respecto de la consulta, en el grupo NO IN, superior a lo observado en el grupo suplementado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Asimismo, entre los dos grupos de estudio la disparidad en los niveles de prealbúmina objetivados en los diferentes puntos temporales de análisis (consulta, preoperatorio, 2º y 5º día postoperatorios), mostraron resultados significativos ( $p=0,037$ ).

Las complicaciones postoperatorias se clasificaron en menores y mayores, predominando las primeras en los dos grupos estudiados (SÍ IN y NO IN). Las complicaciones de forma global, se contabilizaron en función de los pacientes afectados, teniendo en cuenta que cada paciente pudo tener múltiples complicaciones diferentes. Globalmente, las complicaciones menores y mayores fueron más frecuentes en el grupo NO IN con 47,6 % (20) y 23,8 % (10), respectivamente, que en SÍ IN con un 35,7

% (15) y 19 % (8), respectivamente, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 28).

**TABLA 28. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS MENORES Y MAYORES**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
<b>PACIENTES CON COMPLICACIONES MENORES</b>	<b>15 (35,7 %)</b>	<b>20 (47,6 %)</b>	NS*(0,268)
-Infección herida	10 (23,8 %)	14 (33,3 %)	
-Seroma/hematoma	2 (4,8%)	5 (11,9 %)	
-Íleo paralítico	6 (14,3 %)	3 (7,1 %)	
-Flebitis	2 (4,8%)	1 (2,4 %)	
-Bacteriemia	2 (4,8%)	3 (7,1 %)	
-ITU*	-	2 (4,8 %)	
<b>PACIENTES CON COMPLICACIONES MAYORES</b>	<b>8 (19 %)</b>	<b>10 (23,8 %)</b>	
-ACVA*	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	
-Insuficiencia respiratoria	2 (4,8%)	-	
-Arritmia	1 (2,4 %)	2 (4,8 %)	
-Sangrado	2 (4,8%)	3 (7,1 %)	
-Disfunción renal	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	
-Evisceración	2 (4,8%)	-	
-Fuga anastomótica	5 (11,9 %)	7 (16,7 %)	
-Otras**	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	
-Éxito	-	-	

\*ITU: Infección del Tracto Urinario, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo, NS: No significativo.

\*\*Otras: Derrame pleural, absceso intraabdominal.

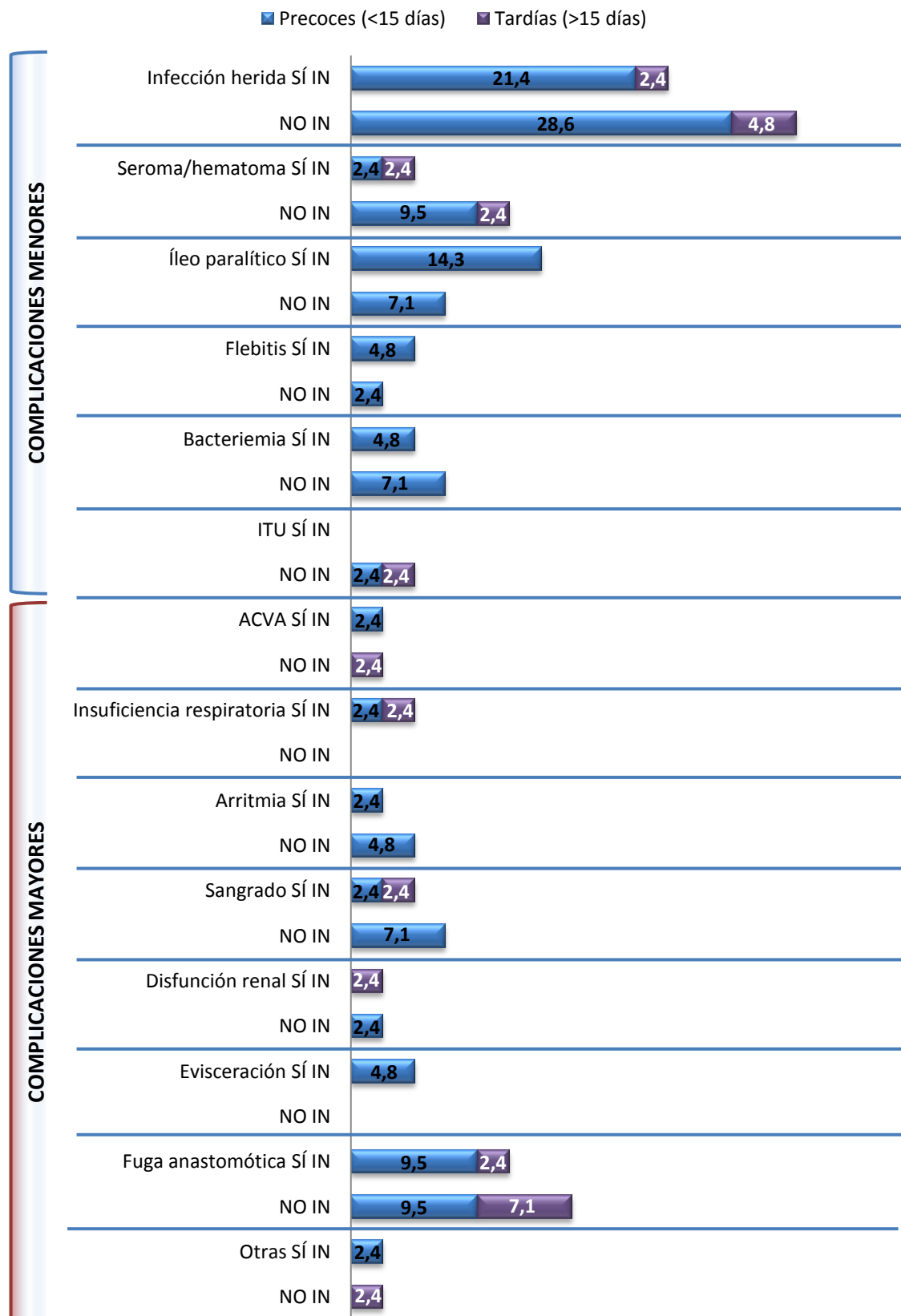
Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

En relación a la fuga anastomótica, su objetivación se produjo sobre todo mediante técnicas radiológicas (TAC, radiología simple) en un 80 % (4) de los casos en SÍ IN y en un 57,1 % (4) en NO IN. El tratamiento fundamental de las mismas fue quirúrgico en el 80 % (4) en SÍ IN y en el 71,4 % (5) de NO IN, realizando una ostomía como procedimiento quirúrgico principal en el 75 % de los SÍ IN y en el 100 % de los NO IN que tuvieron que someterse a reintervención quirúrgica. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos en ambos grupos (SÍ IN y NO IN).

Las complicaciones se clasificaron en precoces, si sucedieron en los primeros 15 días durante el postoperatorio, y tardías si acontecieron posteriormente a esos 15 días y hasta 30 días tras el alta hospitalaria (Gráfico 24). Globalmente, en ambos grupos de estudio, las complicaciones precoces más frecuentes fueron la infección de herida

quirúrgica (25 %; 21 casos), íleo paralítico (10,7 %; 9 casos), dehiscencia anastomótica (9,5 %; 8 casos) y seroma/hematoma de la herida (6 %; 5 casos). En cuanto a complicaciones tardías, predominaron la fuga anastomótica (4,8 %; 4 casos), infección de la herida quirúrgica (3,6 %; 3 casos) y seroma/hematoma (2,4 %; 2 casos). En la muestra estudiada no se objetivó ningún exitus.

## Gráfico 24: Complicaciones postoperatorias



Asimismo, se estudió el grupo específico de las complicaciones infecciosas, que comprendía la infección de la herida quirúrgica, flebitis, bacteriemia, infección urinaria y fuga anastomótica. En el grupo SÍ IN se objetivaron menos pacientes afectados con complicaciones de este tipo, un 33,3 % (14) con respecto de NO IN, con un 40,5 % (17), así como en la subdivisión de menores y mayores, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 29).

**TABLA 29. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS INFECCIOSAS**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
PACIENTES CON COMPLICACIONES INFECCIOSAS GLOBALES	14 (33,3 %)	17 (40,5 %)	NS*(0,489)
COMPLICACIONES MENORES (infección de herida, flebitis, bacteriemia, ITU*)	10 (23,8 %)	17 (40,5 %)	NS (0,102)
COMPLICACIONES MAYORES (fuga anastomótica)	5 (11,9 %)	7 (16,7 %)	NS (0,533)

\*ITU: Infección del Tracto Urinario, NS: No significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

Se analizó la importancia de diferentes variables cualitativas y cuantitativas en relación con el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía colorrectal programada, mediante regresión logística. En cuanto a las primeras se objetivó que el sexo varón, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes presentaron un Odds Ratio (OR) de 1,4 (IC 95 %: 0,5-3,6), 1,1 (IC 95 %: 0,4-2,9) y 1,2 (IC 95 %: 0,5-3,2), respectivamente. Por otro lado, la utilización de inmunonutrición en relación a la aparición de complicaciones infecciosas presentó un OR: 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Únicamente la variable cuantitativa proteínas totales en el 5º día postoperatorio en su relación con el desarrollo de complicaciones infecciosas resultó significativa a nivel estadístico ( $p=0,012$ ). Por tanto, los pacientes con los niveles de proteínas totales en el 5º día postquirúrgico más bajos (grupo NO IN) presentaron un riesgo 2,8 veces superior (IC 95 %: 1,3-6,3) de sufrir complicaciones infecciosas en el postoperatorio.

La estancia media hospitalaria, la estancia en reanimación y el reintegro en reanimación fueron similares en ambos grupos (SÍ IN y NO IN), siendo estos hallazgos

estadísticamente no significativos (Tabla 30). Los gastos globales medios por paciente fueron ligeramente superiores en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, con 7.774,7 € y 7.661,7 €, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 30). Debido a la gran variabilidad existente por la presencia de pacientes con datos atípicos en relación a estas variables (estancia, costes), la media puede ser menos representativa, por lo que añadimos la mediana, que no se ve afectada por la existencia de los citados valores atípicos.

**TABLA 30. ESTANCIA Y COSTES ASOCIADOS**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)	NO IN (N: 42)	VALOR DE p
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (días)	1,13 ± 2 [0,3]	1 ± 0,8 [1]	NS*(0,103)
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	12,7 ± 8,3 [9,5]	13,1 ± 10,8 [8]	NS (0,598)
REINGRESO EN REANIMACIÓN	6 (14,3 %)	8 (19 %)	NS (0,558)
COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	7.661,7 ± 5.270,8 [5.411,5]	7.774,7 ± 6.678,6 [4.857]	NS (0,714)

\*NS: No significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias ± su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de p<0,05 se considera significativo.

Los gastos se calcularon en función del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) asignado a cada paciente por el servicio de Codificación de nuestro centro. Los pacientes que tuvieron algún tipo de complicación, se les asignó el GRD 148: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con complicaciones. En aquellos sin complicaciones, el aplicado fue el 149: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso sin complicaciones. En cada paciente, el coste de la estancia hospitalaria diaria según el GRD asignado se multiplicó por los días totales de ingreso hospitalario, añadiendo el coste de los suplementos orales preoperatorios en el grupo con inmunodieta. Es decir:

- GRD 148 (SÍ IN). Gastos (€): [607,217 €/día x Estancia hospitalaria total (días)] + Inmunonutrición (0,052 €/ml x ml inmunodieta)
- GRD 148 (NO IN). Gastos (€): [607,217 €/día x Estancia hospitalaria total (días)]



- GRD 149: (SÍ IN). Gastos (€): [515,270 €/día x Estancia hospitalaria total (días)] + Inmunonutrición (0,052 €/ml x ml inmunodieta)
- GRD 149: (NO IN). Gastos (€): [515,270 €/día x Estancia hospitalaria total (días)]

Los gastos globales se obtuvieron de la suma de los costes de los GRD 148 y 149 en cada subgrupo, de forma que fueron de 321.791,9 € en NO IN y de 326.536,9 € en SÍ IN.

La estancia hospitalaria en función de la presencia de complicaciones mayores fue levemente superior en el grupo inmunonutrido, siendo más del doble en ambos grupos, (SÍ IN y NO IN), cuando se objetivaron dichas complicaciones. Las diferencias observadas entre las estancias con y sin complicaciones en cada grupo de estudio (SÍ IN y NO IN), fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabla 31).

Por otro lado, los costes medios por paciente fueron ligeramente superiores en el grupo de SÍ IN con respecto del de NO IN. Al igual que ocurrió con las estancias, los gastos fueron más del doble cuando hubo complicaciones mayores y las diferencias objetivadas entre los costes y estancias con y sin complicaciones en cada grupo de estudio (SÍ IN y NO IN), fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabla 31).

**TABLA 31. ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL Y COSTES MEDIOS EN FUNCIÓN DE COMPLICACIONES MAYORES**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)			NO IN (N: 42)		
	SÍ COMPLICACIONES (N: 8)	NO COMPLICACIONES (N: 34)	VALOR DE p	SÍ COMPLICACIONES (N: 11)	NO COMPLICACIONES (N: 31)	VALOR DE p
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	25,4 ± 8,4 [22,5]	9,8 ± 4,9 [8,5]	S*(0,000)	24,2 ± 15,8 [19]	9,2 ± 4,1 [7]	S (0,000)
COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	15.680,5 ± 5.102,5 [13.938,6]	5.774,9 ± 3.120,4 [4.902,4]	S (0,000)	14.681,4 ± 9.575,8 [11.535,4]	5.323,9 ± 2.587,7 [4.249,9]	S (0,000)

\*S: significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

En el grupo de SÍ IN la estancia hospitalaria en función de la presencia de complicaciones menores fue inferior, con  $18,3 \pm 9,3$  días con respecto del grupo de NO

IN con  $19,2 \pm 13,1$  días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sí fueron significativas ( $p < 0,001$ ) las diferentes estancias objetivadas entre los subgrupos con complicaciones menores con respecto de aquellos que no las desarrollaron, en los grupos de estudio (Sí IN y NO IN) (Tabla 31). Consecuentemente, los gastos medios por paciente, en función de la estancia y GRD, fueron superiores en el subgrupo con complicaciones, con unos hallazgos estadísticamente significativos, tanto en el grupo inmunonutrido como en el que no recibió inmunonutrición, con respecto del subgrupo sin complicaciones menores ( $p < 0,001$ ) (Tabla 32).

**TABLA 32. ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL Y COSTES MEDIOS EN FUNCIÓN DE COMPLICACIONES MENORES**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)			NO IN (N: 42)		
	SÍ COMPLICACIONES (N: 15)	NO COMPLICACIONES (N: 27)	VALOR DE p	SÍ COMPLICACIONES (N: 20)	NO COMPLICACIONES (N: 22)	VALOR DE p
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	$18,3 \pm 9,3$ [17]	$9,7 \pm 5,9$ [8]	S*(0,001)	$19,2 \pm 13,1$ [17]	$7,6 \pm 2,9$ [7]	S (0,000)
COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	$11.361 \pm 5.664,6$ [10.544,5]	$5.606,5 \pm 3.774,8$ [4.393,3]	S (0,000)	$11.626,6 \pm 7.950,8$ [10.321,2]	$4.273 \pm 1.706,6$ [4.249,9]	S (0,000)

\*S: significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

**TABLA 33. ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL Y COSTES MEDIOS EN FUNCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

VARIABLES	SÍ IN (N: 42)			NO IN (N: 42)		
	SÍ COMPLICACIONES (N: 14)	NO COMPLICACIONES (N: 28)	VALOR DE p	SÍ COMPLICACIONES (N: 17)	NO COMPLICACIONES (N: 25)	VALOR DE p
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	$19,6 \pm 8,9$ [18,5]	$9,3 \pm 5,5$ [7,5]	S*(0,000)	$20,7 \pm 13,6$ [18]	$8 \pm 3,1$ [7]	S (0,000)
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (días)	$2,2 \pm 3,2$ [0,7]	$0,6 \pm 0,6$ [0,3]	NS*(0,059)	$1,4 \pm 1$ [1]	$0,7 \pm 0,6$ [0,3]	S (0,011)
COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	$12.198,3 \pm 5.431,2$ [11.510,8]	$5.393,4 \pm 3.460,7$ [4.166,2]	S (0,000)	$12.571,2 \pm 8.243,2$ [10.928,3]	$4.513,1 \pm 1.876,5$ [4.249,9]	S (0,000)

\*S: significativo, NS: No significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

La estancia hospitalaria total y gastos asociados se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo tanto en SÍ IN como en NO IN (Tabla 33). Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Lo mismo sucedió con la estancia en reanimación, que fue más prolongada en el subgrupo con complicaciones, de los pacientes inmunonutridos, aunque sólo hubo significación estadística ( $p = 0,011$ ) en las diferencias objetivadas en NO IN. La estancia hospitalaria total y los costes en relación a las complicaciones infecciosas fueron superiores en el grupo no inmunonutrido, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Calculamos el Odds Ratio en ambos grupos de estudio en base a la aparición de complicaciones infecciosas, y fue de 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8). Asimismo, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), que se obtiene de sustraer la proporción de individuos que sufrieron complicaciones en SÍ IN de la proporción de individuos que las sufrieron en el grupo control (NO IN) fue de:  $RAR = 0,40 - 0,33 = 0,07$  ó 7 % (IC 95 %: -0,1 a 0,3). Por otro lado, la Reducción Relativa del Riesgo (RRR), fue del 18 % (IC 95 %: -0,4 a 0,5).

La Efectividad en nuestro análisis se definió como el porcentaje de pacientes que no sufrieron complicaciones infecciosas. Fue del 66,7 % (28) en SÍ IN y del 59,5 % (25) en NO IN. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT), para producir una unidad adicional de eficacia, lo calculamos en función del inverso de la RAR. Es decir, necesitamos tratar a 14 pacientes con inmunonutrición preoperatoria durante 7 días para evitar que un paciente no sufra complicaciones infecciosas postoperatorias.

Las variables sexo, ASA, peso hace 3 meses, IRN, comorbilidades y neoadyuvancia en función del segmento intestinal afecto (colon o recto) en los grupos de SÍ IN y NO IN no presentaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que fueron comparables a este respecto. En los pacientes con cáncer de colon, en el grupo

de NO IN, la edad media fue superior a la del grupo inmunonutrido. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,036$ ). (Tabla 34).

**TABLA 34. VARIABLES DESCRIPTIVAS EN FUNCIÓN DEL SEGMENTO COLORRECTAL AFECTO, EN LA PRIMERA CONSULTA**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ IN (N: 20)	NO IN (N: 26)	VALOR DE p	SÍ IN (N: 22)	NO IN (N: 16)	VALOR DE p
EDAD (Años)	66,9 ± 12,7	74,1 ± 8,8	S*(0,036)	68,5 ± 10	68,6 ± 12,4	NS (0,976)
SEXO (Hombre/Mujer)	14/6 (70 %/30 %)	16/10 (61,6 %/38,5 %)	NS*(0,550)	18/4 (81,8 %/18,2 %)	10/6 (62,5 %/37,5 %)	NS (0,168)
ASA*			NS (0,172)			NS (0,800)
I	2 (10 %)	2 (7,7 %)		1 (4,5 %)	-	
II	17 (85 %)	16 (61,5 %)		16 (72,7 %)	11 (68,8 %)	
III	1 (5 %)	5 (19,2 %)		4 (18,2 %)	4 (25 %)	
IV	-	3 (11,5 %)		1 (4,5 %)	1 (6,3 %)	
COMORBILIDADES						
-Tabaquismo	4 (20 %)	1 (3,8 %)	NS (0,103)	3 (13,6 %)	1 (6,3 %)	NS (0,624)
-HTA*	10 (50 %)	18 (69,2 %)	NS (0,185)	12 (54,5 %)	11 (68,8 %)	NS (0,376)
-IAM*	1 (5 %)	4 (15,4 %)	NS (0,369)	2 (9,1 %)	3 (18,8 %)	NS (0,632)
-FA*	1 (5 %)	6 (23,1 %)	NS (0,119)	2 (9,1 %)	1 (6,3 %)	NS (1)
-Insuficiencia cardíaca	-	1 (3,8 %)	NS (1)	1 (4,5 %)	-	NS (1)
-EPOC*	2 (10 %)	2 (7,7 %)	NS (1)	2 (9,1 %)	4 (25 %)	NS (0,217)
-SAOS*	1 (5 %)	1 (3,8 %)	NS (1)	-	1 (6,3 %)	NS (0,421)
-Insuficiencia renal	-	4 (15,4 %)	NS (0,121)	-	2 (12,5 %)	NS (0,171)
-DM*	2 (10 %)	9 (34,6 %)	NS (0,082)	3 (13,6 %)	6 (37,5 %)	NS (0,128)
-DL*	3 (15 %)	6 (23,1 %)	NS (0,711)	5 (22,7 %)	3 (18,8 %)	NS (1)
-Tratamiento inmunosupresor	-	1 (3,8 %)	NS (1)	16 (72,7 %)	10 (62,5 %)	NS (0,728)
-Quimioterapia	-	-	-	16 (72,7 %)	10 (62,5 %)	NS (1)
-Radioterapia	-	-	-	15 (68,2 %)	10 (62,5 %)	NS (1)
PESO CONSULTA (kg) EN	76,4 ± 12,6	77,4 ± 11,1	NS (0,775)	71,8 ± 12	77 ± 15,6	NS (0,252)
PESO HACE 3 MESES (kg)	80 ± 12,3	79,8 ± 12,4	NS (0,950)	76,1 ± 11,9	80,7 ± 15,5	NS (0,316)
% PESO PERDIDO	3,9 ± 4,3	2,9 ± 4,3	NS (0,470)	5,8 ± 5,3	3,6 ± 6,9	NS (0,284)
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 4,4	28,5 ± 4,3	NS (0,904)	26,2 ± 3,7	29,4 ± 6,8	NS (0,102)
NRS*	2,9 ± 0,9	3 ± 0,9	NS (0,599)	3,2 ± 1,1	2,9 ± 1,1	NS (0,341)
IRN*	106 ± 5,2	102,8 ± 4,3	NS (0,058)	102,1 ± 5,7	101,8 ± 8,3	NS (0,896)

\* S: significativo, NS: No significativo, ASA: American Society of Anesthesiologists, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, FA: Fibrilación Auricular, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, DM: Diabetes Mellitus, DL: Dislipemia, IMC: Índice de Masa Corporal, NRS: Nutritional Risk Screening, IRN: Índice de Riesgo Nutricional.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias ± su desviación estándar. Un valor de  $p<0,05$  se considera significativo.

Las variables oncológicas y quirúrgicas en función del segmento intestinal afecto no presentaron diferencias estadísticamente significativas salvo el volumen de transfusión en los pacientes con cáncer rectal. Dicha pérdida fue superior en los

pacientes que no recibieron inmunodieta (NO IN) con respecto del grupo inmunonutrido, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,030$ ) (Tabla 35).

**TABLA 35. VARIABLES ONCOLÓGICAS Y QUIRÚRGICAS EN FUNCIÓN DEL SEGMENTO COLORRECTAL AFECTO**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ IN (N: 20)	NO IN (N: 26)	VALOR DE p	SÍ IN (N: 22)	NO IN (N: 16)	VALOR DE p
<b>ESTADIO TNM POSTQUIRÚRGICO</b>			NS*(0,643)			NS (0,314)
In situ	2 (10 %)	3 (11,5 %)		-	-	
I	5 (25 %)	4 (15,4 %)		2 (9,1 %)	2 (12,5 %)	
IIA	5 (25 %)	11 (42,3 %)		8 (36,4 %)	6 (37,5 %)	
IIB	2 (10 %)	1 (3,8 %)		2 (9,1 %)	-	
IIIA	-	-		1 (4,5 %)	-	
IIIB	2 (10 %)	5 (19,2 %)		4 (18,2 %)	1 (6,3 %)	
IIIC	3 (15 %)	2 (7,7 %)		1 (4,5 %)	5 (31,3 %)	
IV	-	-		1 (4,5 %)	-	
RC*	-	-		3 (13,6 %)	2 (12,5 %)	
<b>ESTADIO ASTLER-COLLER</b>				NS (0,739)		
A	3 (15 %)	5 (19,2 %)		-	1 (6,3 %)	
B1	3 (15 %)	2 (7,7 %)		3 (13,6 %)	2 (12,5 %)	
B2	5 (25 %)	11 (42,3 %)		8 (36,4 %)	5 (31,3 %)	
B3	1 (5 %)	-		1 (4,5 %)	-	
C1	-	-		1 (4,5 %)	-	
C2	5 (25 %)	6 (23,1 %)		4 (18,2 %)	4 (25 %)	
C3	1 (5 %)	2 (7,7 %)		1 (4,5 %)	2 (12,5 %)	
D	-	-		1 (4,5 %)	-	
RC	-	-		3 (13,6 %)	2 (12,5 %)	
<b>DURACIÓN CIRUGÍA</b>	125,8 ± 41,9	131,6 ± 36,1		NS (0,450)	162,1 ± 56,5	
<b>PÉRDIDA SANGUÍNEA (ml)</b>	122,3 ± 181,2	153,7 ± 150,3	NS (0,323)	193,1 ± 149,5	536,4 ± 528,2	NS (0,112)
<b>VOLUMEN TRANSFUSIÓN (ml)</b>	500	416,7 ± 129,1	NS (0,527)	350 ± 136,9	833,3 ± 491,6	S*(0,030)

\*NS: No significativo, S: significativo, RC: Remisión Completa.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Las variables cuantitativas como medias  $\pm$  su desviación estándar. Un valor de  $p<0,05$  se considera significativo.

Las complicaciones postoperatorias una vez estratificadas en función de la localización neoplásica, mostraron la preponderancia de los pacientes afectados por las menores en ambos grupos y subgrupos (colon y recto, SÍ IN y NO IN), con unos resultados estadísticamente no significativos (Tabla 36).

**TABLA 36. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS MENORES Y MAYORES**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ IN (N: 20)	NO IN (N: 26)	VALOR DE p	SÍ IN (N: 22)	NO IN (N: 16)	VALOR DE p
PACIENTES CON COMPLICACIONES MENORES	10 (50 %)	12 (46,2 %)	NS*(0,796)	5 (22,7 %)	8 (50 %)	NS (0,080)
PACIENTES CON COMPLICACIONES MAYORES	5 (25 %)	5 (19,2 %)	NS (0,726)	3 (13,6 %)	6 (37,5 %)	NS (0,128)

\* NS: No significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

El subgrupo específico de las complicaciones infecciosas también fue analizado según la localización tumoral. Los sujetos afectados por las complicaciones infecciosas menores predominaron sobre los que sufrieron complicaciones mayores tanto en los pacientes afectados de cáncer de colon como cáncer rectal. Las menores en el subgrupo de cáncer rectal, fueron más frecuentes en el grupo de NO IN con respecto del de SÍ IN, con un 50 % (8) y un 13,6 % (3), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ) (Tabla 37).

**TABLA 37. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS INFECCIOSAS EN FUNCIÓN DEL SEGMENTO COLORRECTAL AFECTO**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ IN (N: 20)	NO IN (N: 26)	VALOR DE p	SÍ IN (N: 22)	NO IN (N: 16)	VALOR DE p
PACIENTES CON COMPLICACIONES INFECCIOSAS	9 (45 %)	9 (34,6 %)	NS* (0,474)	5 (22,7 %)	8 (50 %)	NS (0,800)
PACIENTES CON COMPLICACIONES MENORES (infección de herida, flebitis, bacteriemia, ITU*)	7 (35 %)	9 (34,6 %)	NS (0,978)	3 (13,6 %)	8 (50 %)	S*(0,028)
PACIENTES CON COMPLICACIONES MAYORES (fuga anastomótica)	3 (15 %)	2 (7,7 %)	NS (0,640)	2 (9,1 %)	5 (31,3 %)	NS (0,108)

\*ITU: Infección del Tracto Urinario, NS: No significativo, S: significativo.

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y entre paréntesis su porcentaje. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

El cálculo de la estancia hospitalaria total en reanimación y de los costes medios por paciente también se obtuvo en función del segmento intestinal afectado

(Tabla 38). La estancia en reanimación fue superior en el grupo de SÍ IN en los pacientes con cáncer de colon frente al grupo de NO IN, con  $1,3 \pm 2,7$  días y  $0,7 \pm 0,6$  días, respectivamente. En los pacientes con cáncer de recto la estancia en reanimación fue superior en el grupo NO IN frente a SÍ IN, con unos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,013$ ), a diferencia del subgrupo de cáncer de colon. La estancia hospitalaria total fue superior en los pacientes con inmunonutrición afectados de cáncer de colon que en aquellos que no recibieron inmunodieta. Resultados inversos se objetivaron en los sujetos con cáncer de recto, (la estancia hospitalaria total fue mayor en los pacientes que no recibieron inmunonutrición), y en ambos subgrupos (cáncer de colon y recto) estos resultados no alcanzaron la significación estadística.

**TABLA 38. ESTANCIAS EN FUNCIÓN DEL SEGMENTO COLORRECTAL AFECTO**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ IN (N: 20)	NO IN (N: 26)	VALOR DE p	SÍ IN (N: 22)	NO IN (N: 16)	VALOR DE p
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	$14,8 \pm 10,2$ [10]	$10,2 \pm 5,9$ [7,5]	NS*(0,093)	$10,9 \pm 5,8$ [9,5]	$17,8 \pm 15$ [12,5]	NS (0,246)
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (días)	$1,3 \pm 2,7$ [0,3]	$0,7 \pm 0,6$ [0,3]	NS (0,839)	$1 \pm 1,2$ [0,3]	$1,5 \pm 0,9$ [1]	S*(0,013)
COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	$8.963,4 \pm 6.407,6$ [6.355,6]	$6.013,6 \pm 3.707,2$ [4.249,9]	NS (0,131)	$6.478,4 \pm 3.743,1$ [5.386,9]	$10.636,5 \pm 9.214,1$ [7.037,9]	NS (0,234)

\*NS: No significativo, S: Significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

**TABLA 39. ESTANCIAS Y COSTES EN FUNCIÓN DEL SEGMENTO COLORRECTAL AFECTO SEGÚN LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

VARIABLES	CÁNCER DE COLON (N: 46)			CÁNCER DE RECTO (N: 38)		
	SÍ COMPLICACIONES (N: 18)	NO COMPLICACIONES (N: 28)	VALOR DE p	SÍ COMPLICACIONES (N: 13)	NO COMPLICACIONES (N: 25)	VALOR DE p
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL MEDIA (días)	$17,3 \pm 9,3$ [17,5]	$8,9 \pm 5,6$ [7]	S*(0,000)	$24,2 \pm 13,5$ [18]	$8,4 \pm 2,9$ [8]	S (0,000)
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (días)	$1,7 \pm 2,8$ [0,4]	$0,5 \pm 0,3$ [0,3]	S (0,043)	$1,9 \pm 1,2$ [2]	$0,9 \pm 0,8$ [0,3]	S (0,008)

COSTES MEDIOS POR PACIENTE (€)	10.663,5 ± 5.680,6 [10.736,4]	5.131,4 ± 3.539 [4.186]	S (0,000)	14.811 ± 8.130,8 [10.928,3]	4.806,6 ± 1.809,1 [4.249,9]	S (0,000)
--------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	-----------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------

\*S: significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± su desviación estándar. La mediana está reseñada entre corchetes. Un valor de  $p < 0,05$  se considera significativo.

La estancia hospitalaria total y gastos asociados se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo tanto en los pacientes con cáncer de colon como aquellos con cáncer rectal, que incluso se triplicaron (Tabla 39). Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Lo mismo sucedió con la estancia en reanimación, que fue más prolongada en el subgrupo con complicaciones, y cuyos resultados fueron significativos en ambos subgrupos, tanto en los pacientes con cáncer de colon ( $p = 0,043$ ) como en los de cáncer rectal ( $p = 0,008$ ). La estancia hospitalaria total, en reanimación y los costes en relación a las complicaciones infecciosas fueron superiores en el grupo de los pacientes con cáncer rectal, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.





## DISCUSIÓN



La desnutrición es un trastorno metabólico altamente prevalente en países subdesarrollados, ante la carencia de alimentos en cantidad y calidad suficientes. En las sociedades industrializadas, esta forma primaria de desnutrición, por el contrario, pierde su relevancia ante la malnutrición secundaria a la aparición de alguna enfermedad, muy frecuente en pacientes hospitalizados o institucionalizados y por ello denominada “desnutrición hospitalaria”<sup>172</sup>.

En nuestro estudio analizamos este tipo de desnutrición, sobre una muestra de 84 pacientes sometidos a cirugía electiva por cáncer colorrectal. En la primera consulta antes de la cirugía, la prevalencia global de desnutrición proteica (sujetos con al menos un parámetro alterado: RBP, transferrina, albúmina y prealbúmina) se objetivó de forma global en el 31 % (26) de los pacientes estudiados, presentando una distribución no significativa en los grupos estudiados [SÍ IN: 28,6 % (12) y NO IN: 33,3 % (14)]. Por otro lado, la desnutrición calórica fue del 60,7 % (51) (sujetos con al menos un parámetro alterado: % peso perdido, IMC y colesterol total). La prevalencia en ambos subgrupos fue similar y no significativa, con un 64,3 % (27) en SÍ IN y un 57,1 % (24) en NO IN.

La elevada prevalencia de desnutrición hospitalaria no es un problema investigado recientemente, por el contrario, su relevancia se puso por primera vez de manifiesto con los estudios realizados en la década de los 70 por Butterworth<sup>173</sup>, Bistrian y cols. En 1974 en un estudio de 131 pacientes quirúrgicos la tasa de desnutrición proteica encontrada, en función de los niveles de albúmina, fue del 54 %<sup>174</sup>. Posteriormente, en 1976, Bistrian y cols. analizaron una muestra de 251 pacientes hospitalizados con patología médica, donde la prevalencia de desnutrición tras la obtención de parámetros antropométricos, albúmina sérica y hematocrito, fue del 44 %<sup>175</sup>.

Numerosos estudios realizados posteriormente, en diversos tipos de instituciones y países, han mostrado una tasa de desnutrición hospitalaria cercana al 50 %, con un rango comprendido entre el 30-70 %<sup>77, 164, 176-183</sup>. Este amplio rango de prevalencia estaría en relación con las diferentes definiciones de desnutrición, poblaciones analizadas y metodologías empleadas.

En el grupo específico de los pacientes oncológicos la tasa de desnutrición puede variar entre el 40 % y el 80 %<sup>184, 185</sup>. En el momento del diagnóstico puede ser de un 15-40 % y según el tipo tumoral, estadio, localización y estrategia terapéutica empleada, puede llegar hasta un 80-90 % en los casos de enfermedad avanzada. Existe una mayor prevalencia en los tumores digestivos, llegando a un 52,4 % en los casos resecables<sup>186</sup>. Así, los tumores gástricos y pancreáticos presentan una elevada prevalencia de desnutrición (80-85 %), mientras que en los enfermos con cáncer colorrectal (CCR) dicha tasa es inferior (45-60 %), pero no menos desdeñable.<sup>79, 80, 184, 187</sup>

En nuestro estudio existe una prevalencia global de desnutrición proteica en la determinación de consulta (31 %) inferior a este último rango y una tasa de desnutrición calórica (60,7 %) que es similar al límite superior de dicho rango. Sin embargo, resulta complicado comparar estos datos, pues el rango de desnutrición citado en pacientes con CCR procede de estudios que analizan sujetos con tumores en diferentes estadios no reseñados, localización en colon o recto no descrita y donde la metodología para determinar esta prevalencia no es homogénea y por tanto, comparable<sup>75, 80, 172, 184, 188</sup>.

En relación a los parámetros específicos de valoración nutricional el porcentaje de desnutrición en función de parámetros proteicos viscerales fue del 13,1 % (11) según la prealbúmina (< 18 mg/dl); subdividida en: desnutrición leve 7,1 % (6), moderada 4,8 % (4) y grave 1,2 % (1). Según la RBP (< 2,6 mg/dl) el porcentaje de desnutrición fue del 8,3 % (7), clasificándose en: desnutrición leve 4,8 % (4), moderada 2,4 % (2) y grave 1,2 % (1). Y respecto de la transferrina (< 250 mg/dl) fue del 16,7 % (14), distribuyéndose en: leve 13,1 % (11), moderada 1,2 % (1) y grave 2,4 % (2).

En la literatura, el estudio de Wu<sup>189</sup> y Devoto<sup>190</sup> muestran una prevalencia mayor de desnutrición según los niveles de prealbúmina y así como el de Pérez de la Cruz<sup>191</sup> según los niveles de transferrina. Igualmente, el estudio de Tan<sup>192</sup> muestra una tasa de desnutrición superior a la hallada en nuestro análisis en función de los niveles de transferrina, prealbúmina y RBP con un rango del 20 % al 30 %.

En nuestro estudio, la prevalencia de desnutrición encontrada fue del 4,8 % (4) según los niveles de albúmina ( $\leq$  3,5 gr/dl), clasificándose todos los casos en

desnutrición leve. Las investigaciones de Wu<sup>189</sup> y Cid Conde<sup>80</sup> en pacientes quirúrgicos, muestran una prevalencia de desnutrición en base a los niveles de albúmina del 24,2 % y del 49 %, respectivamente. Cifras muy elevadas, en comparación con las nuestras, aunque se basan en pacientes con patología digestiva variada (benigna y maligna), en diferentes localizaciones. Por otro lado, el estudio de Tan y cols.<sup>192</sup> en 1992 sobre 307 pacientes sometidos a cirugía mayor electiva, muestra una tasa de desnutrición según la albuminemia del 6,5 %, es decir similar, aunque superior a las cifras observadas en nuestro análisis.

La tasa global de desnutrición calórica hallada en la primera consulta de nuestro estudio, en función del porcentaje de peso perdido (> 5 %) en los tres meses previos fue del 35,7 % (30); con una pérdida que se estratificó en: desnutrición leve en el 11,9 % (10), moderada en el 10,7 % (9) y grave en el 13,1 % (11). Al analizar el colesterol total (< 180 mg/dl) el porcentaje de desnutrición fue del 44 % (37), subdividido en: desnutrición leve en el 27,4 % (23), moderada en el 14,3 % (12) y grave en el 2,4 % (2). Según el IMC (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>) la tasa de desnutrición fue del 1,2 % (1). En función de este último parámetro predominaron otras formas de malnutrición como el sobrepeso en un 42,9 % (36) y la obesidad en un 31 % (26).

Cid Conde y cols.<sup>80</sup>, en un estudio transversal, observacional y descriptivo, publicado en el 2008, estudiaron la prevalencia de desnutrición en 80 pacientes con neoplasias resecables en colon, recto, estómago y páncreas antes de someterse a tratamiento quirúrgico. De forma global, el 53 % perdieron más de un 5 % de su peso habitual. En el grupo de cáncer de colon y recto, el 30 % y 37 %, respectivamente, presentaron desnutrición leve-moderada, siendo grave en el 26 % de los pacientes afectados de cáncer de colon. Estos datos fueron similares con respecto a nuestro estudio, salvo en la desnutrición grave en la que hallamos un porcentaje inferior.

En el estudio realizado por Ulíbarri y cols.<sup>102</sup> en el 2002 sobre una muestra de 53 pacientes ingresados en diferentes servicios en el ámbito hospitalario, analizaron su estado nutricional en base a la albúmina sérica, los linfocitos totales y el colesterol total de los mismos en el momento del ingreso. Según las cifras de colesterol, la

prevalencia de desnutrición fue del 58,6 %; un valor superior al obtenido en nuestro análisis.

El bajo porcentaje de desnutrición que encontramos, según el IMC determinado en consulta (1,2 %), en comparación con otros parámetros antropométricos, puede explicarse según la baja sensibilidad atribuida al IMC para la detección de cambios en la composición corporal, considerándose incluso insuficiente el punto de corte  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  para la detección de individuos desnutridos<sup>188, 193</sup>. Sin embargo, en otros estudios, la proporción de desnutrición según el IMC es muy superior. Tan y cols.<sup>192</sup> en una investigación realizada en 1992 que incluía 307 pacientes sometidos a cirugía mayor observaron que la prevalencia de desnutrición en función del IMC fue del 49 %. En un análisis posterior en 2005, Wu y cols.<sup>189</sup> estudiaron este parámetro en 412 pacientes ingresados en un servicio de cirugía general, obteniendo una prevalencia de desnutrición del 21,3 %. Este elevado porcentaje, en relación a la que nosotros encontramos, puede deberse a que los pacientes analizados en los dos estudios previos no sólo incluían a aquellos con CCR, sino también a aquellos que sufrían otras neoplasias digestivas (esófago, estómago, páncreas, etc) que ocasionan un mayor deterioro nutricional.

Otras formas de malnutrición, como el sobrepeso (IMC:  $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y la obesidad (IMC:  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), estuvieron más presentes en los sujetos de nuestro estudio, con una prevalencia global del 42,9 % (36) y 31 % (26), respectivamente. Estas cifras resultan similares en el sobrepeso, aunque superiores en el rango de obesidad, a las obtenidas por Ramos y cols.<sup>194</sup> en su análisis transversal del 2010 que incluía 450 sujetos con diferentes tipos de neoplasias. Utilizaron el IMC para determinar el estado nutricional de los pacientes, observando que el 43 % presentaban sobrepeso y el 20 % obesidad.

Los valores de linfocitos totales se utilizaron para la determinación de la tasa de desnutrición a nivel del sistema inmunológico, que fue del 77,4 % (65) ( $< 1600$  células/ $\mu\text{l}$ ) y se subdividió en: leve 46,4 % (39), moderada 14,3 % (12) y grave 16,7 % (14). Según el estudio de Ulíbarri y cols.<sup>102</sup> previamente descrito, el porcentaje de

desnutrición según los linfocitos totales fue del 54,7 %, es decir, valores inferiores a los observados por nosotros.

Por tanto, a pesar de los múltiples estudios sobre desnutrición hospitalaria desarrollados desde hace más de 30 años, los datos de prevalencia muestran cifras muy parecidas desde los primeros análisis hasta nuestros días.

Ulíbarri<sup>195</sup> en su editorial del 2003 en la revista *Nutrición Hospitalaria*, pone de manifiesto las causas que favorecen la persistencia de la desnutrición en el ámbito hospitalario:

- “La Administración, que no tiene en cuenta institucionalmente las necesidades de los pacientes, siendo en muchas ocasiones los directores de gestión los que controlan este aspecto.
- La falta de formación y sensibilidad de los profesionales sanitarios en cuanto a la desnutrición, que no evalúan o no tienen en cuenta la posible desnutrición de los pacientes a su cargo y que no solicitan ayuda o control de los expertos de su hospital.
- Falta de personal especializado en el diagnóstico y el tratamiento de la desnutrición.
- Poca utilización de herramientas de diagnóstico y de filtro de la desnutrición hospitalaria.
- Escasa dotación del sistema sanitario de profesionales, enfermeras, dietistas y médicos con conocimientos adecuados para controlar las necesidades nutricionales de los pacientes.
- Poca divulgación sobre nutrición en el sistema educativo, tanto en el pregrado como en el postgrado”.

De este modo, de cara a un futuro próximo una de las estrategias para hacer frente a este gran problema sería la prevención de la desnutrición en los pacientes que requieren hospitalización y que son más susceptibles, para lo cual es necesario un

cribado sistemático y un seguimiento y manejo de los mismos por personal especializado.

En nuestra investigación, utilizamos el *Nutritional Risk Screening* (NRS) para determinar el riesgo de desnutrición de nuestros pacientes en la primera consulta ( $\geq 3$  puntos), que globalmente fue del 64,3 % (54). Por otro lado, con el Índice Riesgo Nutricional (IRN) el porcentaje global obtenido de pacientes en riesgo de desnutrición ( $\leq 100$ ) fue inferior, del 17,9 % (15). Analizando la asociación entre  $NRS \geq 3$  e  $IRN \leq 100$  y la aparición de complicaciones infecciosas, dichas variables no se comportaron como factores de riesgo.

Existen múltiples métodos de cribado considerados útiles en la literatura (NRS, *Malnutrition Universal Screening Tool*<sup>196</sup>, IRN, Índice Pronóstico Nutricional<sup>108</sup>, Valoración Global Subjetiva<sup>110</sup>, etc), no obstante, ninguno de los cuales ha sido aceptado universalmente como herramienta para la detección de la malnutrición. Uno de los más utilizados es el NRS-2002 desarrollado por Kondrup y cols.<sup>113</sup>, el cual permite evaluar el estado nutricional del paciente según la pérdida de peso, la disminución de la ingesta, el IMC y la gravedad de la enfermedad. Clasifica a los pacientes según el riesgo nutricional en función de la puntuación total obtenida: riesgo de desnutrición ( $\geq 3$  puntos) y no riesgo de desnutrición ( $< 3$  puntos). En un análisis retrospectivo realizado por Kondrup y cols. de 128 estudios controlados y randomizados sobre soporte nutricional hospitalario<sup>113</sup>, objetivaron que los pacientes que cumplían todos los criterios de riesgo, tenían una mayor probabilidad de un diagnóstico de malnutrición. En estos pacientes, la aplicación de un soporte nutricional (NPT, NE o suplementos nutricionales) mostró una proporción de resultados positivos (disminución de infecciones u otras complicaciones postquirúrgicas, disminución de estancia hospitalaria, menor mortalidad) superior a la de aquellos pacientes sin riesgo nutricional. Este método de cribado presentó una sensibilidad y especificidad del 75 % y el 55 %, respectivamente.

En estudios posteriores como el de Schiesser y cols.<sup>89</sup> en el 2008 sobre 608 pacientes sometidos a cirugía electiva gastrointestinal, la incidencia global de pacientes en riesgo nutricional según el NRS-2002 fue del 14 % (20,7 % en cirugía



colorrectal). Asimismo, estos pacientes en riesgo presentaron un significativo porcentaje de complicaciones postoperatorias (40 %), frente al 15 % de los pacientes que no presentaron riesgo nutricional. Estudios específicos desarrollados por Schwegler<sup>197</sup> y Thoresen<sup>198</sup> en pacientes con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente, mostraron un riesgo nutricional superior, del 39,3 % y 42 %, respectivamente, aunque menor que el porcentaje objetivado en nuestro estudio. En el estudio de Schwegler, los sujetos con riesgo nutricional presentaron un mayor porcentaje de complicaciones con respecto de aquellos sin riesgo (62 % *versus* 39,8 %), considerándose, por tanto, el NRS-2002 como un predictor independiente de estas complicaciones.

El Índice de Riesgo Nutricional (IRN), desarrollado por *The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group*<sup>107</sup> combina parámetros bioquímicos (albuminemia) y antropométricos (peso actual, peso usual), considerando a un paciente en riesgo nutricional con un valor  $\leq 100$ .

En un estudio realizado en el 2009 por Antoun y cols.<sup>98</sup> sobre 275 pacientes intervenidos por neoplasias en diferentes localizaciones (cabeza y cuello, gastrointestinales, ginecológicos, otros), aplicando el IRN, se objetivó moderada y severa malnutrición (< 97,5 puntos) en el 41 % de los pacientes (cifras superiores a las obtenidas en nuestro estudio). En estos pacientes, se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) a favor de un mayor porcentaje de complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria.

El objetivo principal de nuestro análisis consistió en evaluar la eficacia de la utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes frente a la preparación prequirúrgica habitual en cirugía colorrectal oncológica programada en un servicio de cirugía, en relación a su repercusión sobre la morbilidad postoperatoria, en términos de reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Para ello los 84 pacientes que se reclutaron fueron randomizados en dos grupos: SÍ IN y NO IN, independientemente del estado nutricional del sujeto. El primer grupo (N: 42) recibió suplementos orales con inmunonutrientes (Impact© oral) de forma

preoperatoria durante aproximadamente 8 días añadidos a su dieta normal y el segundo grupo (N: 42), una dieta normal sin suplementación.

Tras realizar esta intervención nutricional, todos los pacientes ingresaron para ser intervenidos quirúrgicamente, y en esta fase preoperatoria se volvió a analizar la prevalencia de desnutrición en dichos sujetos.

El porcentaje de desnutrición proteica (sujetos con al menos un parámetro alterado: RBP, transferrina, albúmina y prealbúmina) se objetivó de forma global en el 45,2 % (38) de los pacientes estudiados. Dicha prevalencia fue superior en el grupo no inmunonutrido con un 59,5 % (25) con respecto del grupo que recibió inmunonutrientes, que fue de 31 % (13). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=0,009$ ). Por otro lado, la tasa global de desnutrición calórica (en función del colesterol total) fue del 51,2 % (43). Predominó al igual que la desnutrición proteica en el grupo NO IN con un 64,3 % (27) presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,034$ ) en relación a SÍ IN, en el cual se objetivó una prevalencia de desnutrición calórica del 38,1 % (16). El IMC no se utilizó en esta fase por el escaso tiempo transcurrido desde la primera determinación (8 días) y la escasa sensibilidad de este parámetro ante mínimas variaciones de peso en un reducido periodo de tiempo. Esto es, se observó un incremento global en la tasa de desnutrición proteica en un 14,2 %, con un descenso de la desnutrición calórica en un 9,5 %.

La prevalencia de desnutrición preoperatoria en función de la RBP en el grupo SÍ IN fue inferior a la determinación en la primera consulta, siendo del 2,4 % (1) *versus* 14,3 % (6), mientras que en el grupo NO IN se incrementó, siendo del 23,8 % (10) *versus* 2,4 % (1). Las diferencias objetivadas en el preoperatorio en ambos grupos en relación a este parámetro mostraron significación estadística ( $p=0,012$ ). Globalmente, se incrementaron las categorías de desnutrición leve y moderada, desapareciendo la de desnutrición grave.

El porcentaje de desnutrición global en función de la transferrina y la prealbúmina en el preoperatorio, presentó un incremento de estos parámetros en los dos subgrupos estudiados (salvo con la prealbúmina en los inmunonutridos que permaneció igual). Esto es, para transferrina y prealbúmina en SÍ IN fue del 21,4 % (9) y 11,9 % (5), respectivamente y en NO IN del 40,5 % (17) y 35,7 % (15), respectivamente.

(La prevalencia de desnutrición en la primera consulta en base a la transferrina y prealbúmina fue del 14,3 % (6) y del 11,9 % (5) en SÍ IN y del 19 % (8) y 12,3 % (6) en NO IN, respectivamente). Los resultados de la prealbúmina en ambos grupos de estudio en el preoperatorio fueron estadísticamente significativos ( $p=0,029$ ). Mientras que con la prealbúmina globalmente aumentaron las categorías de desnutrición leve y moderada, con la transferrina sólo se incrementó la categoría de desnutrición leve.

La albúmina ( $\leq 3,5$  gr/dl), en el preoperatorio, mostró una disminución de sus niveles, y por tanto, un incremento global en la tasa de desnutrición, tanto en el grupo SÍ IN con un 19 % (8), como en NO IN con un 38,1 % (16), en comparación con sus valores en la primera consulta [SÍ IN: no hubo casos; NO IN: 9,5 % (4)], todo ello adscrito a la categoría de desnutrición leve.

El porcentaje de desnutrición en función del colesterol total ( $< 180$  mg/dl) en el preoperatorio, como hemos citado previamente, fue del 38,1 % (16) en SÍ IN y del 64,3% (27) en NO IN ( $p=0,034$ ). Estos valores se incrementaron con respecto de la primera consulta solo en NO IN que presentó cifras del 47,6 % (20) y disminuyó en SÍ IN en el que se objetivó un 40,5 % (17). Globalmente, se produjo un incremento en todas las categorías de desnutrición.

Los niveles de linfocitos totales como parámetro inmunológico en el preoperatorio mostraron cifras similares del porcentaje global de desnutrición con respecto de la primera consulta en el grupo SÍ IN, siendo del 71,4 % (30) *versus* 73,8 % (31), con un incremento de las mismas, del 92,9 % (39) *versus* 81 % (34) en NO IN. Globalmente aumentaron las categorías de desnutrición moderada y grave.

Por tanto, ocho días tras la administración de la inmunodieta en el grupo SÍ IN, observamos que en ambos grupos existió un incremento de la prevalencia de desnutrición en función de parámetros analíticos (transferrina, prealbúmina, albúmina; RBP, colesterol total y linfocitos totales sólo en NO IN). Mediante un análisis de medidas repetidas, los niveles registrados de estos parámetros en ambos grupos de estudio se compararon en los diferentes momentos de medición (consulta y preoperatorio). Fueron significativas las diferencias halladas entre inmunonutridos y no inmunonutridos, comparando el preoperatorio y la consulta en las variables

prealbúmina ( $p=0,007$ ) y albúmina ( $p<0,001$ ). Por tanto, el incremento de la prevalencia de desnutrición fue superior en el grupo que no recibió inmunodieta, con resultados significativos para prealbúmina y albúmina, de forma que este grupo se enfrentó a la cirugía con unos parámetros nutricionales peores que el grupo suplementado.

La desnutrición hospitalaria no sólo constituye un problema de gran relevancia por su elevada prevalencia; los pacientes desnutridos, presentan una mayor morbilidad y mortalidad postquirúrgicas, por un incremento asociado de complicaciones postoperatorias, lo que implica un incremento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios asociados de hasta el 50 %, así como un empeoramiento en la calidad de vida percibida, con respecto de los pacientes no desnutridos<sup>75, 79, 81, 88, 89, 199</sup>.

En nuestro estudio administramos Impact® oral (Novartis) como suplemento nutricional en los pacientes randomizados (N: 42), independientemente de su estado nutricional. Este suplemento hiperproteico con inmunonutrientes (L-arginina, nucleótidos, ácidos grasos  $\omega$ -3, vitaminas y oligoelementos) fue administrado durante 8 días en el período preoperatorio inmediato (media  $7,3 \pm 0,8$  días), con una pauta de 3 briks (711 ml) al día (volumen ingerido medio de  $5180,1 \pm 618,4$  ml). Los efectos adversos recogidos tras la ingesta de inmunonutrición preoperatoria fueron de diarrea en un solo caso (2,4 %), que alteró su adhesión al tratamiento y hubo de concluir la ingesta de inmunodieta al quinto día.

En la literatura, la fórmula nutricional con inmunonutrientes más estudiada es Impact® (Novartis), al igual que la utilizada en nuestro estudio, aunque existen otras como Immun-Aid® (McGaw), Reconvan® (Fresenius Kabi), Peptisorb® (Nutricia L.), etc. No son totalmente comparables, pues Reconvan® que incluye ácidos grasos  $\omega$ -3, arginina y glutamina posee unos niveles de estos dos últimos inmunonutrientes superiores a dietas oligopépticas como Peptisorb®<sup>200</sup>. Por otro lado, Impact®, posee niveles más elevados de arginina y nucleótidos que Reconvan® y no contiene glutamina. Lobo y cols.<sup>201</sup> sugieren en su estudio controlado y randomizado del 2006 sobre 120 pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal alta, nutridos

postoperatoriamente con inmunodieta por sonda de yeyunostomía, que estas diferencias cuantitativas pueden ser importantes en relación a los resultados clínicos.

La administración conjunta de estos inmunonutrientes dificulta la valoración de los beneficios de cada componente de forma individual. En relación a la glutamina, Gianotti y cols.<sup>202</sup> en su estudio multicéntrico del 2009 sobre 428 pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal mayor, en los que se administró perioperatoriamente L-glutamina intravenosa, observaron que dicha administración no influía sobre las complicaciones postoperatorias en pacientes bien nutridos, en comparación con los controles. Por el contrario, otro autor como Oguz y cols.<sup>203</sup> en su estudio prospectivo y randomizado del 2007 que incluyó 109 pacientes intervenidos por cáncer colorrectal en los que se administró glutamina intravenosa junto con nutrición enteral, observaron que estos pacientes, con respecto de los que sólo recibieron nutrición enteral, sufrieron menos complicaciones postoperatorias, siendo su estancia hospitalaria menor, independientemente de su estado nutricional.

La importancia de los nucleótidos se pone de manifiesto en cuatro estudios<sup>204-207</sup> donde se analizaron inmunodietas sin este inmunonutriente y no se observó una significativa reducción de complicaciones infecciosas postoperatorias, a diferencia de otros estudios que sí los incluían y donde se objetivaron estos beneficios<sup>140, 147, 150</sup>.

En relación a la cuantía proteica de las dietas analizadas en los diferentes estudios, sucede a menudo que el grupo control no ingiere una dieta isonitrogenada en comparación con la inmunodieta, lo cual puede influir en los resultados<sup>201, 208</sup>. En nuestro caso, los suplementos nutricionales sólo se administraron en un grupo (SÍ IN), en comparación con el control (NO IN) que se sometió al manejo habitual (dieta normal sin suplementos).

El volumen de inmunonutrición también es un aspecto sujeto a debate. Una dosis de 25 kcal/kg/día es la más utilizada en múltiples análisis, así como un volumen comprendido entre 500-1800 ml por día<sup>132, 164, 209, 210</sup>. En nuestro estudio el volumen de inmunonutrición ingerido fue de aproximadamente 711 ml por día, es decir, 1002 kcal que en un paciente estándar de 70 kg supondría 14,3 kcal/kg/día. Esta dosis es inferior

a la de otros estudios, pero hemos de tener en cuenta que en nuestro caso, la inmunodieta se utilizó como suplemento nutricional, no como dieta completa.

En cuanto al momento de la administración (preoperatorio, postoperatorio o perioperatorio) y el tipo de pacientes en los que administrar inmunonutrientes, ciertos estudios pueden presentar factores de confusión. En primer lugar, no existe una definición estandarizada de malnutrición y se mezclan pacientes bien nutridos con aquellos con malnutrición moderada o severa. En segundo lugar, los pacientes presentan neoplasias en diferentes localizaciones<sup>164</sup> y en ocasiones se comparan pacientes sometidos a cirugías programadas con pacientes críticos<sup>208</sup>.

Braga, Gianotti y cols., en sus estudios, despejan algunas de estas dudas. En 2002 presentan 3 estudios prospectivos donde comparan la administración de inmunodieta preoperatoria, con su aplicación perioperatoria y otro grupo de control con la dieta habitual. Los dos primeros estudios incluyen a pacientes sometidos a cirugía por neoplasia gastrointestinal (cáncer de esófago, estómago, páncreas y colorrectal) y el último sólo incluye a pacientes intervenidos por cáncer colorrectal<sup>159, 160, 211</sup>. Observan que la administración de inmunonutrición preoperatoria beneficia tanto a malnutridos como a bien nutridos, en relación a la disminución de complicaciones postoperatorias infecciosas. Por otro lado, aunque equiparan la efectividad de la administración preoperatoria de inmunodieta con respecto de la perioperatoria, parece que esta última beneficia fundamentalmente a pacientes desnutridos. Cuando la inmunodieta se administra en el postoperatorio, la evaluación de la respuesta a la misma es difícil de objetivar, pues en el paciente también se ha desencadenado la respuesta inmune frente a la agresión quirúrgica<sup>208</sup>.

Basándose en la literatura precedente, las guías ESPEN del 2006 recomiendan con un grado A de evidencia el uso preoperatorio de fórmulas con inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos)<sup>127</sup>, en pacientes oncológicos que se sometan a cirugía cervical o abdominal mayor (laringuectomía, faringuectomía, esofaguectomía, gastrectomía y pancreaticoduodenectomía), independientemente del riesgo nutricional<sup>128</sup>. Recomiendan su administración 5-7 días antes de la cirugía.

Por otro lado, las guías americanas ASPEN del 2009, con un grado de evidencia A, desaconsejan el “uso rutinario” de nutrición perioperatoria con inmunonutrientes en el paciente oncológico sometido a cirugía mayor, con independencia de su estado nutricional<sup>128, 212</sup>.

El meta-análisis más reciente al respecto, de Osland y cols.<sup>153</sup> en el 2014 a diferencia de los previos, destaca que los beneficios ya descritos en la literatura de la administración de inmunonutrientes en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal programada, (disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas y de la estancia hospitalaria), únicamente se objetivaron en los regímenes perioperatorio y postoperatorio.

En resumen, son necesarios más estudios multicéntricos randomizados que aporten suficiente evidencia científica para recomendar el uso estandarizado de estos suplementos en todos los tipos de neoplasias digestivas. Esta es la causa de que no existan unas recomendaciones clínicas específicas en relación al volumen, duración, cantidad de inmunonutrientes y estado nutricional del paciente, para la utilización de la mayoría de estas fórmulas con inmunonutrientes en los sujetos con cada subtipo específico de neoplasia gastrointestinal.

Las complicaciones postoperatorias en cirugía gastrointestinal carecen de una definición estandarizada y por ende de un sistema globalmente aceptado que las agrupe según su severidad. Clásicamente se han utilizado términos como menor, moderada, o mayor, con una aplicación heterogénea por parte de los diferentes autores<sup>8, 213</sup>. Múltiples propuestas con variadas definiciones y clasificaciones quedan recogidas en la literatura desde los años 90<sup>214-217</sup>, siendo una de las más estudiadas la de Clavien, Dindo y cols.<sup>218</sup> Dicho grupo, en 1992 desarrolló un método que clasificaba las complicaciones en cinco niveles o grados:

- **Grado I:** Complicaciones tratadas con fármacos antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. También aquellas que requieran la realización de un procedimiento invasivo “a pie de cama” como el drenaje de infecciones de la herida quirúrgica y la colocación de una vía venosa periférica, sonda vesical o sonda nasogástrica.

- **Grado II:** Complicaciones que requieren un manejo farmacológico diferente de las de grado I, incluyendo transfusión de sangre y nutrición parenteral total.
- **Grado III:** Complicaciones que requieren de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
- **Grado IV:** Complicaciones que requieren ingreso en unidad de cuidados intensivos.
- **Grado V:** Fallecimiento del paciente.

A pesar de esta gradación, los términos menor y mayor siguen utilizándose por los autores que hacen uso de la clasificación de Clavien y cols. Las menores son preferentemente las de grado I y II y las mayores hacen referencia a las de grado III a V<sup>213</sup>.

En nuestro caso, hemos mantenido el término menor que podría corresponder a las complicaciones grado I y mayor a las de grado II-V. Por otro lado, en relación a su aparición temporal, fueron denominadas precoces si se objetivaron en los primeros 15 días postoperatorios, y tardías si sucedieron después (hasta 30 días tras el alta hospitalaria).

Globalmente, las complicaciones menores y mayores fueron más frecuentes en el grupo NO IN con 47,6 % (20) y 23,8 % (10), respectivamente, que en el SÍ IN con un 35,7 % (15) y 19 % (8), respectivamente, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las menores predominaron en ambos grupos, siendo las más prevalentes la infección de la herida quirúrgica [SÍ IN: 23,8 % (10); NO IN: 33,3 % (14)], íleo paralítico [SÍ IN: 14,3 % (6); NO IN: 7,1 % (3)] y seroma/hematoma de la herida [SÍ IN: 4,8 % (2); NO IN: 11,9 % (5)]. En cuanto a las mayores, la fuga anastomótica [SÍ IN: 11,9 % (5); NO IN: 16,7 % (7)], el sangrado [SÍ IN: 4,8 % (2); NO IN: 7,1 % (3)] y la arritmia [SÍ IN: 2,4 % (1); NO IN: 4,8 % (2)] se erigieron como las más comunes. Destacamos la mayor prevalencia de la infección de herida y de la fuga anastomótica en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, aunque sin hallar diferencias estadísticamente significativas. En la muestra analizada no se registró ningún exitus.



De forma general, las complicaciones precoces más frecuentes fueron la infección de herida quirúrgica (25 %; 21 casos), íleo paralítico (10,7 %; 9 casos) y dehiscencia anastomótica (9,5 %; 8 casos), predominando la primera en el grupo NO IN, la segunda en SÍ IN y la tercera con igual distribución en ambos grupos. En cuanto a complicaciones tardías, fueron más prevalentes la fuga anastomótica (4,8 %; 4 casos) a infección de la herida quirúrgica (3,6 %; 3 casos), y el seroma/hematoma (2,4 %; 2 casos). Las dos primeras predominaron en el grupo NO IN.

Las complicaciones postoperatorias una vez estratificadas en función de la localización neoplásica, mostraron la preponderancia de los pacientes afectos por las menores en ambos grupos y subgrupos (colon y recto, SÍ IN y NO IN), con unos resultados estadísticamente no significativos.

En cirugía gastrointestinal, las complicaciones que con mayor prevalencia se describen en la literatura son la infección de la herida y las cardiorrespiratorias<sup>13, 160, 164, 211, 219</sup>. Centrándonos en la cirugía colorrectal y dependiendo de las series estudiadas, se pueden observar cifras de infección de la herida quirúrgica de hasta el 30 % de los pacientes intervenidos<sup>27, 31, 220, 221</sup>. Habitualmente, la prevalencia descrita es alrededor de un 10 %<sup>203, 222, 223</sup>, aunque en cirugías contaminadas puede llegar hasta un 20 %<sup>224, 225</sup>. Por tanto, observamos una prevalencia superior en nuestro análisis en relación a la literatura, sobre todo en el grupo que no recibió inmunodieta, que explicaremos posteriormente.

El íleo paralítico, complicación habitual tras una intervención abdominal, tiene una prevalencia en la literatura sobre cirugía colorrectal del 0,7-10 %<sup>20, 126, 226, 227</sup>, aunque puede llegar hasta el 26 %<sup>220</sup>. En nuestro caso, los NO IN presentaron una prevalencia dentro de este rango (7,1 %), mientras que SÍ IN lo superó (14,3 %), aunque sin resultados significativos.

La presencia de seroma/hematoma en la incisión quirúrgica no siempre se registra como una complicación individual, sino que se incluye dentro de las complicaciones de la pared abdominal o en el apartado de "otras"<sup>222, 228</sup>. Por ello es difícil determinar cuál es su prevalencia habitual en cirugía colorrectal.

La fuga o dehiscencia anastomótica constituye la complicación mayor más importante en cirugía colorrectal, por las consecuencias negativas que comporta sobre la morbimortalidad del paciente<sup>44, 46</sup>. Su amplio rango de prevalencia del 0,8-51 %<sup>43</sup> descrito en la literatura es un reflejo de la heterogeneidad de su definición por los diferentes autores. Estudios multicéntricos nos ofrecen cifras más verosímiles, con un rango del 0,8-13 %<sup>43</sup>, llegando al 20 %<sup>45</sup> en la cirugía rectal. Nuestras cifras se encuentran dentro de este rango en el grupo suplementado (11,9 %), superando el límite superior en el grupo que no recibió inmunonutrición (16,7 %).

La pérdida hemática constituye un evento frecuente en la cirugía mayor, aunque sólo en un pequeño porcentaje de pacientes (1-2 %) tiene trascendencia clínica<sup>229</sup>. Los estudios analizados muestran una prevalencia de sangrado perioperatorio comprendida entre el 1,7 % y el 6,1 %<sup>126, 223, 224, 228</sup>. En nuestro caso, los pacientes suplementados presentaron cifras dentro de este rango (4,8 %), algo superiores en el caso de los no inmunonutridos (7,1 %).

Las arritmias, que en ocasiones se registran bajo la denominación unificada de complicaciones cardiorrespiratorias, presentan una prevalencia en estudios relativos a cirugía colorrectal del 1,7-9,9 %<sup>222, 226</sup>. En nuestro análisis esta complicación presentó cifras dentro de este rango y fue más frecuente en el grupo inmonutrido con un 4,8 %, frente al 2,4 % del que no recibió inmunonutrientes.

La mortalidad, no siempre citada en los estudios que describen complicaciones en cirugía colorrectal varía del 1,6-9 %<sup>21, 126, 222, 224, 227</sup>. En nuestro caso, el registro de los exitus al igual que el resto de complicaciones, se realizó desde el ingreso del paciente hasta 30 días después de su alta hospitalaria, no habiéndose recogido ninguno en ambos grupos de estudio.

La literatura también cita como frecuentes otras complicaciones como la insuficiencia respiratoria (2-11 %), el absceso intraabdominal (2,3-7,1 %), y la neumonía (1,4-8,5 %) que en nuestro estudio fueron menos frecuentes<sup>125, 219, 222</sup>. Globalmente, su prevalencia fue del 2,4 % (2), 1,2 % (1), respectivamente, no observándose ningún caso de neumonía.

No hemos de olvidar que la prevalencia de las complicaciones en los análisis citados depende de la definición utilizada por cada autor, y dado que no todos utilizan el mismo sistema, esto determina que dichos estudios no sean homogéneos y completamente comparables entre sí.

En nuestro análisis, dentro de las complicaciones postoperatorias predominaron las infecciosas (infección de herida, bacteriemia, fuga anastomótica, etc) frente a las no infecciosas (íleo paralítico, sangrado, insuficiencia respiratoria, etc). Los pacientes del grupo NO IN sufrieron complicaciones infecciosas con mayor frecuencia, en un 40,5 % (17) que en SÍ IN, donde se observaron en un 33,3 % (14), aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. Las complicaciones infecciosas se clasificaron en menores (infección de herida, flebitis, ITU y bacteriemia) y mayores (fuga anastomótica), predominando las primeras, sobre todo en el grupo que no recibió inmunonutrición. Se observaron las menores en un 40,5 % (17) en NO IN frente a un 23,8 % (10) en el grupo de SÍ IN. Las infecciosas mayores mostraron una prevalencia mayor en el grupo no inmunonutrido con un 16,7 % (7) en relación a los suplementados con un 11,9 % (5). Por otro lado, la cuantía de pacientes afectados de complicaciones no infecciosas, fue de un 26,2 % (11) en SÍ IN y un 31 % (13) en NO IN, es decir, muy parecida en ambos grupos aunque superior en NO IN.

La subclasificación específica de las complicaciones infecciosas también fue analizada según la localización tumoral. Las infecciosas menores predominaron sobre las mayores tanto en los pacientes afectados de cáncer de colon como de cáncer rectal. Las menores, en los pacientes con cáncer rectal, fueron más frecuentes en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, con un 50 % (8) y un 13,6 % (3), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ). Es decir, los pacientes con cáncer rectal no inmunonutridos desarrollaron más complicaciones infecciosas (sobre todo a expensas de la infección de la herida quirúrgica) que los que recibieron inmunodieta.

Analizamos, mediante regresión logística, la importancia de diferentes variables como sexo, comorbilidades, tabaquismo, segmento colorrectal afecto, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, inmunonutrición, profilaxis antibiótica,

transfusión sanguínea y volumen, abordaje quirúrgico, grado del cirujano, tipo de cirugía, realización anastomosis, realización de estoma y tipo, utilización de drenaje y sonda nasogástrica y eventos adversos intraoperatorios en relación con el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía colorrectal programada. Se objetivó que el sexo varón, la quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes presentaron un Odds Ratio de 1,4 (IC 95 %: 0,5-3,6), 1,1 (IC 95 %: 0,4-2,9) y 1,2 (IC 95 %: 0,5-3,2), respectivamente. Estos valores superiores a 1 indicarían que las variables se comportaron como un factor de riesgo, sin embargo, dado que los IC incluyen al 1, dicha conclusión no puede obtenerse, pues estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Por otro lado, la inmunonutrición mostró un OR del 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8), e igual que en las variables previas no podemos afirmar que se comportase como un factor protector, dado que este resultado no fue estadísticamente significativo.

En la literatura existen múltiples estudios en los que se obtiene una disminución significativa de la prevalencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía que reciben inmunonutrición, preoperatoria o perioperatoria, en comparación con aquellos que no la reciben. La disminución más importante sucede en el grupo de las complicaciones infecciosas, sobre todo en la infección de la herida quirúrgica, abscesos intraabdominales o neumonía. Este hecho se comprueba en múltiples estudios randomizados<sup>159, 160, 162, 164, 203, 211, 219, 230-233</sup>, así como en los actuales meta-análisis de Zhang<sup>210</sup>, Marimuthu<sup>152</sup> (ambos del 2012) y Osland en el 2014<sup>153</sup> donde también se observa una disminución estadísticamente significativa de las complicaciones no infecciosas entre los grupos que reciben inmunonutrientes y los controles. Los resultados obtenidos por nosotros se correlacionan con estos hallazgos, pues las complicaciones infecciosas fueron más frecuentes en el grupo que no recibió inmunodieta en comparación con el que sí la recibió, aunque estos resultados no tuvieron significación estadística, salvo en el subgrupo de los pacientes con cáncer rectal no inmunonutridos que sufrió más complicaciones infecciosas menores.

En relación con la mortalidad, los diferentes análisis no muestran que la inmunonutrición reduzca su prevalencia en los pacientes que la reciben<sup>143, 145, 147, 150, 152, 153, 209, 210</sup>.

Centrándonos en las complicaciones infecciosas más frecuentes, destacamos la elevada prevalencia observada de la infección de la herida quirúrgica [Sí IN: 23,8 % (10); NO IN: 33,3 % (14)]. Estudiamos específicamente el conjunto de pacientes que sufrió este tipo de infección. Observamos una mayor proporción de varones y fuga anastomótica en el grupo no inmunonutrido que sufrió infección con un 78,6 % (11) y 42,9 % (6), respectivamente, con respecto del inmunonutrido con un 50 % (5) y 10 % (1), respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Globalmente, analizamos mediante regresión logística las variables sexo y fuga anastomótica en relación a la aparición de infección de la herida quirúrgica. Observamos que la variable sexo varón presentó un OR de 1,2 (IC 95 %: 0,4-3,2) y la fuga anastomótica un OR del 4,5 (IC 95 %: 1,3-16,1). Esta última se comportó como un factor de riesgo, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,033$ ), es decir, que significativamente hallamos más infecciones de la herida quirúrgica en pacientes que sufrieron fuga anastomótica.

Analizamos otras variables en relación a la infección de la herida quirúrgica. La profilaxis antibiótica en el grupo con infección de herida, se realizó en todos los pacientes inmunonutridos y en el 71,4 % (10) de los no inmunonutridos. Del 28,6 % (4) de los pacientes restantes la administración de la profilaxis antibiótica no quedó bien registrada.

Según la localización neoplásica, globalmente de 46 pacientes con cáncer de colon, el 30,4 % (14) tuvo infección de herida en comparación con 10 pacientes (26,3 %) de 38 con cáncer rectal. Dentro de los que tuvieron infección de herida y recibió inmunonutrición, el 29,2 % (7) tenía cáncer de colon y el 12,5 % (3) cáncer rectal. En aquellos que no recibieron inmunodieta el porcentaje fue igual con un 29,2 % (7) cuando el cáncer se localizó en el colon, y en los pacientes con cáncer rectal se duplicó la cifra con un 29,2 % (7), en comparación con los que sí recibieron inmunonutrientes.

Las diferencias ente Sí IN y NO IN en el subgrupo de cáncer rectal presentaron una tendencia a la significación estadística, con un valor de  $p=0,062$ .

En la literatura, los factores de riesgo citados previamente relacionados con el desarrollo de infección de la herida quirúrgica en cirugía abdominal y específicamente en cirugía colorrectal, se encuentran ampliamente estudiados.

El estudio prospectivo de Tang y cols.<sup>27</sup> en 2001 sobre 2809 pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva mostró que los varones tenían un mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica que las mujeres [Odds Ratio (OR) 1,5; IC 95 %: 1,2-2,2]. En esta misma línea, Biondo y cols.<sup>234</sup> observaron en el análisis multivariante de su estudio multicéntrico del 2011 sobre 2131 pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer rectal, que los varones presentaron un riesgo superior de sufrir infección de la herida quirúrgica (OR 1,5; IC 95 %: 1,0-1,8) siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,013$ ). Esto puede explicarse, sobre todo en el cáncer rectal, por la anatomía pélvica de los varones, cuyo menor diámetro dificulta el procedimiento quirúrgico, pudiendo prolongar el tiempo operatorio y favoreciendo en ocasiones pérdidas hemáticas mayores que aumentan la morbilidad postoperatoria en estos pacientes<sup>26, 55, 234</sup>.

La fuga anastomótica como factor de riesgo de infección queda reflejada en el estudio prospectivo de Poon y cols.<sup>41</sup> en 2009 sobre 1011 pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva, donde se erigió como factor de riesgo independiente de infección de la herida quirúrgica (OR 6,5; IC 95 %: 2,3-18,6), con significación estadística ( $p=0,01$ ). Asimismo, no hemos de olvidar que en el cáncer rectal, cuando se realiza la Escisión Total del Mesorrecto (ETM) y en anastomosis localizadas a menos 7 cm del margen anal, el riesgo de fuga anastomótica observado es mayor<sup>62, 64, 66, 67, 69</sup>.

La utilización de profilaxis antibiótica en cirugía colorrectal constituye una práctica establecida, basada en la reducción de la tasa de infección y fallecimiento por esta causa en comparación con los pacientes en los que no se realiza<sup>221, 235</sup>. Sin embargo, esta profilaxis no siempre se lleva a cabo correctamente, como nos refiere Smith y cols.<sup>31</sup> en su estudio sobre 176 pacientes en los que se realizó cirugía colorrectal programada, donde sólo el 68,9 % de los que sufrieron infección de herida

recibió la profilaxis antibiótica correctamente. Asimismo, Konishi y cols.<sup>26</sup> en su estudio prospectivo publicado en 2006 sobre 556 pacientes con cáncer colorrectal, hasta un 65 % de los mismos no recibieron la profilaxis adecuada. En nuestro estudio la administración de profilaxis antibiótica preoperatoria correcta en los pacientes que sufrieron infección de herida fue superior, con un rango del 71,4-100 %.

En estudios recientes la tasa de infección de herida en cirugía colorrectal varía de un 12,8 % a un 26 %<sup>26, 31, 236</sup>. En los pacientes con cáncer rectal esta tasa suele ser superior (de hasta un 37 % en casos de amputación abdomino-perineal<sup>26</sup>) con respecto de aquellos con cáncer de colon (alrededor de un 10 %<sup>203, 222, 223</sup>, llegando hasta un 14,7 %<sup>224</sup>). Existen múltiples factores de riesgo que pueden favorecer una mayor contaminación bacteriana en cirugía rectal e influir en estos hallazgos: administración de quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, anastomosis distales (en ocasiones < 7 cm del margen anal), ETM, mayor dificultad técnica quirúrgica y mayor tiempo operatorio, riesgo elevado de fuga anastomótica, necesidad de ostomía, etc<sup>18, 62, 64, 66, 67, 69</sup>.

Otras variables establecidas como factores de riesgo en diferentes estudios como edad, ASA, comorbilidades, porcentaje de pérdida de peso, neoadyuvancia, experiencia del cirujano, tipo de abordaje, niveles de albúmina preoperatorios, preparación mecánica del colon, realización de ostomía, utilización de drenajes, tiempo quirúrgico y realización de transfusiones perioperatorias<sup>23, 24, 26, 27, 29, 31, 32, 34-42, 234, 236</sup>, en nuestro análisis de regresión logística, no se comportaron como variables independientes en relación a la aparición de la infección de herida quirúrgica.

En nuestro estudio el mayor porcentaje de varones y fuga anastomótica observados en el grupo con infección de herida no inmunonutridos puede justificar parcialmente la elevada prevalencia de esta complicación. Sin embargo, otros factores de riesgo como la hipoxemia arterial, la hipotermia y la hipotensión arterial intraoperatoria que pueden influir en el desarrollo de la infección de la herida<sup>237-239</sup>, no fueron recogidos.

La fuga anastomótica como segunda complicación infecciosa más frecuente observada en nuestro análisis fue más prevalente en el grupo no inmunonutrido con

un 16,7 % (7), que en el grupo que sí recibió inmunonutrición con un 11,9 % (5). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Se compararon diferentes variables tales como edad, sexo, ASA, comorbilidades, neoadyuvancia, tipo de cirugía, experiencia del cirujano, utilización de drenajes, y necesidad de transfusión perioperatoria entre los pacientes SÍ IN y NO IN que sufrieron esta complicación.

En el subgrupo de pacientes que sufrieron fuga anastomótica y no recibieron inmunonutrición se observó un mayor porcentaje de varones, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes con un 85,7% (6), 57,1 % (4) y un 57,1 % (4), respectivamente, en comparación con los inmunonutridos, con un 60 % (3) de varones, un 40 % (2) y un 40 % (2) de pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El cáncer localizado en el recto predominó en el grupo no inmunonutrido con fuga en un 71,4 % (5), de forma que la cirugía predominante en este grupo fue la resección anterior baja con un 71,4 % (5).

La transfusión perioperatoria en el subgrupo que presentó fuga anastomótica únicamente se objetivó en un paciente no inmunonutrido.

Analizamos las variables sexo, radioterapia y quimioterapia preoperatorias con la aparición de fuga anastomótica. En nuestro caso, el sexo varón, la quimioterapia y radioterapia preoperatorias alcanzaron un OR de 1,1 (IC 95 %: 0,8-1,6), 3 (IC 95 %: 0,8-11) y 3,2 (IC 95 %: 0,9-11,8), respectivamente, pero no se pudieron considerar factores de riesgo pues estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El sexo varón como factor de riesgo de fuga anastomótica en cirugía colorrectal puede deberse a la mayor estrechez de la pelvis masculina que determina una mayor dificultad técnica, por una peor visualización durante la disección quirúrgica<sup>44</sup>. Diferentes estudios prospectivos en los que se estudiaron los posibles factores de riesgo de las fugas anastomóticas en cirugía colorrectal muestran en su análisis multivariante el sexo varón como variable independiente de riesgo de las mismas<sup>45, 55, 56, 240, 241</sup>.



La radioterapia neoadyuvante pélvica junto con la quimioterapia neoadyuvante constituyen una práctica establecida en el tratamiento del cáncer rectal<sup>7</sup>. Alves y cols.<sup>69</sup> en su estudio prospectivo del 2002 sobre 707 pacientes intervenidos por cáncer colorrectal observaron que la radioterapia, en el análisis univariante, se asoció con un aumento de riesgo de fuga anastomótica. Asimismo, Matthiessen y cols.<sup>55</sup> en su estudio prospectivo sobre 6833 pacientes sometidos a resección anterior baja por cáncer rectal en 2004, en el análisis multivariante hallaron como variable independiente de riesgo para fugas la radioterapia neoadyuvante. Sin embargo, otros estudios prospectivos como el de Sauer y cols.<sup>242</sup> y Enker y cols.<sup>243</sup> no mostraron diferencias entre aquellos pacientes que recibieron neoadyuvancia (radioterapia y quimioterapia) y los que no, en relación al riesgo de fuga anastomótica. Es decir, son necesarios más estudios randomizados y multicéntricos para definir los ciclos largos de radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes como factores favorecedores de fuga en las anastomosis colorrectales.

El tratamiento quirúrgico del cáncer rectal implica, en ocasiones, la realización de anastomosis distales dentro del procedimiento de resección anterior baja. Vignali y cols.<sup>244</sup> en un estudio prospectivo de 1014 pacientes con anastomosis mecánicas colorrectales, encontraron en el análisis multivariante que las anastomosis por debajo de 7 cm presentaban un riesgo de fuga que se incrementaba cuanto más distales fueran, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Bertelsen y cols.<sup>240</sup> en su estudio prospectivo del 2010 sobre 1495 pacientes sometidos a resección anterior baja observaron que en tumores localizados a menos de 10 cm del margen anal, el riesgo de fuga se incrementaba a partir de esta distancia, como resultado del análisis multivariante. Múltiples estudios prospectivos confirman este hallazgo<sup>45, 55, 245, 246</sup>.

La transfusión perioperatoria también es un factor de riesgo a debate de la fuga o dehiscencia anastomótica. Estudios con análisis univariantes<sup>246</sup> y multivariantes<sup>27, 69, 240</sup> han mostrado que la transfusión perioperatoria induce un estado de inmunosupresión que predispone a diferentes infecciones postoperatorias<sup>44</sup>. Por otro lado, la transfusión perioperatoria parece incrementar el riesgo de fuga anastomótica, por hipoperfusión tisular en los márgenes anastomóticos que puede favorecer la

isquemia a este nivel<sup>240</sup>, aunque son necesarios más estudios prospectivos que confirmen este aumento de riesgo.

En nuestro estudio factores de riesgo establecidos como el sexo varón y anastomosis distales en el cáncer rectal, y otros por confirmar como el tratamiento neoadyuvante y la transfusión perioperatoria, que fueron más frecuentes en el grupo no inmunonutrido que sufrió fuga, pueden justificar esa mayor prevalencia observada de dicha complicación en este subgrupo.

En el resto de variables analizadas no se encontraron diferencias significativas entre el grupo SÍ IN y NO IN que sufrieron fuga anastomótica, y en la regresión logística no se comportaron como variables independientes relacionadas con la aparición de esta complicación infecciosa.

También analizamos variables cuantitativas en su relación con la aparición de complicaciones infecciosas. Los parámetros estudiados fueron los niveles de RBP, transferrina, prealbúmina, colesterol y linfocitos prequirúrgicos, así como el porcentaje de pérdida de peso en los últimos 3 meses y el IMC de consulta.

De forma global, los sujetos que sufrieron complicaciones infecciosas presentaron un con niveles inferiores de RBP, albúmina, prealbúmina, colesterol y PCR prequirúrgicos y un menor % de Pérdida de Peso (% PP), que el grupo que no las desarrolló, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, el grupo con complicaciones infecciosas mostró en el preoperatorio un nivel medio superior de linfocitos totales con respecto del grupo sin complicaciones infecciosas. A diferencia de los anteriores, estos resultados sí mostraron significación estadística ( $p=0,008$ ).

Correlacionamos estas variables con valores en rango de desnutrición con la aparición de complicaciones infecciosas, en el grupo inmunonutrido y no inmunonutrido. Por ello estudiamos las complicaciones infecciosas ocurridas con niveles de RBP < 2,6 mg/dl, transferrina < 250 mg/dl, albúmina  $\leq$  3,5 g/dl, prealbúmina < 18 mg/dl, colesterol < 180 mg/dl, % PP > 10 %, y linfocitos < 1600/ $\mu$ l. Con el IMC

objetivamos complicaciones infecciosas con valores de desnutrición ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

En los pacientes que sufrieron complicaciones infecciosas, el porcentaje de sujetos con estas variables anteriormente citadas en rango de desnutrición en NO IN fue superior con respecto de SÍ IN en todas las variables analíticas salvo en RBP, y en las antropométricas excepto el % PP. En el grupo SÍ IN se objetivaron complicaciones infecciosas con niveles de RBP  $< 2,6 \text{ mg/dl}$  en un 9,5 % (4), transferrina  $< 250 \text{ mg/dl}$  en un 2,4 % (1), prealbúmina  $< 18 \text{ mg/dl}$  en un 7,1 % (3), linfocitos  $< 1600/\mu\text{l}$  en un 21,4 % (9) y colesterol  $< 180 \text{ mg/dl}$  en un 16,7 % (7), en comparación con el grupo NO IN donde el porcentaje de pacientes afectados según estos niveles de transferrina, prealbúmina, linfocitos y colesterol fueron del 2,4 % (1), 7,1 % (3), 33,3 % (14) y 19 % (8), respectivamente. Sólo se registró un paciente (2,4 %) NO IN con complicaciones infecciosas y niveles de albúmina  $\leq 3,5 \text{ g/dl}$  y ninguno con niveles de RBP en rango de desnutrición. Estos resultados sólo fueron significativos con la variable RBP ( $p=0,032$ ). En cuanto al % PP  $> 10 \%$ , hubo más pacientes en SÍ IN con complicaciones infecciosas que en NO IN, con un 7,1 % (3) vs 2,4 % (1). Según el IMC, hubo más pacientes con sobrepeso y obesidad en NO IN [23,8 % (10) y 7,1 % (3), respectivamente] que en SÍ IN [14,3 % (6) y 9,5 % (4), respectivamente] que sufrieran complicaciones infecciosas. Estos datos no fueron estadísticamente significativos. En ambos grupos no se objetivaron pacientes con complicaciones infecciosas e IMC en rango de desnutrición ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ).

Estas variables citadas en rango de desnutrición, fueron analizadas mediante regresión logística, no comportándose como factores de riesgo en relación al desarrollo de complicaciones infecciosas.

En la literatura la pérdida de peso involuntaria superior al 10 % constituye una medida más sensible que el IMC para la detección de malnutrición<sup>188</sup>. Ya en 1936 Studley objetivó que en pacientes operados de úlcera péptica crónica que presentaban una pérdida preoperatoria de peso  $\geq 20 \%$  las complicaciones postquirúrgicas (incluyendo la mortalidad) fueron del 33,5 %, en comparación con el 3,5 % en aquellos cuya pérdida de peso había sido inferior<sup>247</sup>. En el estudio prospectivo de Windsor y

cols. de 1988 sobre pacientes sometidos a cirugía electiva del tracto gastrointestinal superior, objetivaron que una pérdida aislada de peso > 10 % no suponía una peor evolución de estos sujetos en comparación con los controles. Sin embargo, si a esta pérdida de peso > 10 % se sumaba una alteración en los niveles de proteínas séricas o en la funcionalidad muscular esquelética o respiratoria, el porcentaje de complicaciones infecciosas era superior en este grupo de pacientes<sup>248</sup>. Otros estudios posteriores corroboran esta asociación entre un % PP > 10 % y la mayor incidencia de complicaciones postoperatorias<sup>249-251</sup>.

El IMC comparado con otros parámetros antropométricos, como el porcentaje de pérdida de peso, presenta una sensibilidad inferior que puede explicarse por su menor capacidad de detección de cambios en la composición corporal, considerándose incluso insuficiente el punto de corte < 18,5 kg/m<sup>2</sup> para la detección de individuos desnutridos. Asimismo, su interpretación puede estar limitada por alteraciones en el balance de fluidos, en estados de edema o ascitis<sup>188, 193, 252</sup>. Por ello, diferentes estudios no muestran correlación entre el IMC como medida puntual y la aparición de complicaciones postquirúrgicas, siendo más significativa la pérdida de peso reciente en su asociación con éstas<sup>83, 95</sup>. En aquellos pacientes con sobrepeso y obesidad este factor añade dificultad en el procedimiento quirúrgico, prolongando el tiempo operatorio, la pérdida hemática intraoperatoria y la necesidad de conversión en cirugía laparoscópica. Sin embargo, estudios actuales no muestran un aumento de complicaciones entre estos pacientes y aquellos con un IMC en el rango de la normalidad<sup>253-255</sup>.

La vida media de la RBP es muy corta (12 horas) y dado que sus valores séricos se elevan en ancianos y ante una situación de fracaso renal o estado catabólico agudo, su utilidad clínica en la valoración de la desnutrición es menor que otros parámetros<sup>96</sup>. Se ha analizado en múltiples estudios oncológicos sin hallar correlación entre la alteración de sus niveles y la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>100, 101, 192</sup>.

Los niveles de transferrina también son útiles como parámetro para evaluar el estado nutricional del paciente. En la literatura, un nivel inferior a 200 mg/dl se ha correlacionado con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias<sup>192, 256</sup>. De

forma conjunta con la albúmina se utiliza en el Índice Pronóstico Nutricional que relaciona el riesgo de complicaciones postquirúrgicas con el estado nutricional preoperatorio<sup>108</sup>.

La albúmina sérica constituye un indicador de riesgo quirúrgico sencillo de obtener, estrechamente relacionado con el grado de malnutrición del paciente<sup>257</sup> y aceptado en múltiples estudios oncológicos<sup>258-260</sup>. Presenta los valores predictivos positivos más altos de todos los métodos de valoración nutricional para prever complicaciones asociadas con la desnutrición<sup>191</sup>. Asimismo, presenta una elevada sensibilidad para predecir mortalidad, estancias y readmisiones hospitalarias, de ahí que múltiples índices de riesgo como el Índice de Riesgo Nutricional, la incorporen<sup>261</sup>. En la literatura, valores de albúmina sérica inferiores a 3,5 g/dl se erigen como factor de riesgo independiente en la aparición de complicaciones, sobre todo infecciosas, tanto en análisis univariantes<sup>262-264</sup> como multivariantes<sup>98, 259, 265</sup>.

La prealbúmina con su corta vida media (48 horas), constituye un marcador nutricional que refleja los cambios proteicos acontecidos en el organismo en un breve periodo de tiempo, e igualmente útil en la monitorización de la respuesta a la ingesta proteica<sup>190</sup>. Su valor preoperatorio se ha demostrado predictivo de las complicaciones infecciosas postoperatorias, como en el estudio de Oca y cols. sobre 44 pacientes sometidos a cirugía esofagogástrica y colorrectal oncológica, donde su valor preoperatorio disminuido se correlacionó con una mayor tasa de complicaciones infecciosas<sup>266</sup>.

El recuento total de linfocitos se utiliza para la objetivación de la capacidad de respuesta inmunitaria. Valores inferiores a 3000/ $\mu$ l se asocian con un incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias<sup>263</sup>. En el caso de pacientes oncológicos la cantidad total de linfocitos puede verse afectada, entre otras causas, a raíz de la patología de base y el uso de fármacos. Por lo tanto, este indicador debe ser usado con precaución<sup>252</sup>.

El colesterol total sérico se utiliza en el cribado nutricional, evaluando el aspecto calórico de la desnutrición. Asimismo, en los pacientes sometidos a estrés metabólico, puede comportarse como un reactante de fase aguda, de forma similar a

las proteínas viscerales hepáticas. Por otro lado, en condiciones de sepsis, los niveles disminuidos de colesterol se correlacionan con un incremento en la PCR. En dichos sujetos, la hipocolesterolemia actúa como factor predictor de un incremento de la morbilidad y mortalidad<sup>99-101, 267</sup>.

Ninguno de estos parámetros de manera aislada, salvo la hipoalbuminemia, se ha demostrado que constituyan un factor predictivo de la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias.

En nuestro estudio, analizamos la evolución postoperatoria de estos parámetros nutricionales (RBP, transferrina, albúmina, prealbúmina, linfocitos totales y colesterol) y de las proteínas totales, en comparación con los valores preoperatorios en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN).

Los valores de proteínas totales en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN) mostraron desde la primera consulta una disminución progresiva en el preoperatorio y el 2º día postquirúrgico, hasta el 5º día postoperatorio, donde levemente comenzaron a mejorar en ambos grupos de análisis. En todas las determinaciones, los niveles de proteínas totales en el grupo no inmunonutrido fueron inferiores a los del grupo que recibió inmunonutrientes. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,017$ ) en el 5º día postoperatorio, donde SÍ IN mostró unos niveles de  $5,8 \pm 0,9$  g/dl frente a  $5,3 \pm 0,7$  gr/dl en NO IN.

En la regresión logística se analizó el parámetro proteínas totales en el 5º día postoperatorio en su relación con el desarrollo de complicaciones infecciosas. Se apreció que la variable proteínas totales en el 5º día postoperatorio era independiente en relación con la aparición de estas complicaciones. Es decir, los pacientes con los niveles de proteínas totales en el 5º día postquirúrgico más bajos (grupo NO IN) presentaron un riesgo 2,8 veces superior (IC 95 %: 1,3-6,3) de sufrir complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Estos resultados fueron estadísticamente significativos, con un valor de  $p=0,012$ .

En la literatura en el estudio prospectivo de Horie y cols.<sup>268</sup> en 2006 se analizaron 66 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía y se comparó un

grupo que recibía Impact® como suplemento nutricional preoperatorio durante 5 días con respecto del control que no lo recibía. En el grupo inmunonutrido las infecciones de la herida quirúrgica fueron menos frecuentes que en el grupo control ( $p < 0,05$ ). A nivel analítico, observaron una mejoría de los valores de las proteínas totales y de la albúmina a partir del 3º día postquirúrgico, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo inmunonutrido y no inmunonutrido sólo en el último parámetro. A diferencia de nuestro estudio, Horie y cols. no incluyeron pacientes desnutridos, de ahí que la recuperación de las proteínas totales que objetivamos sea más tardía (5º día postquirúrgico) y sí obtengamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN).

Analizamos la desnutrición en el 5º día postoperatorio en función de los parámetros nutricionales: RBP, transferrina, prealbúmina, albúmina, linfocitos y colesterol, y los comparamos con sus valores en el preoperatorio.

El porcentaje de desnutrición proteica en el 5º día postoperatorio (sujetos con al menos un parámetro alterado: RBP, transferrina, albúmina y prealbúmina) se estimó de forma global en el 84,5 % (72) de los pacientes estudiados. Dicha prevalencia fue superior en el grupo no inmunonutrido con un 92,9 % (39) con respecto del grupo que recibió inmunonutrientes, que fue de 76,2 % (32). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p = 0,035$ ). Por otro lado, la tasa global de desnutrición calórica (en función del colesterol total) fue del 60,7 % (51). Predominó al igual que la desnutrición proteica en el grupo NO IN con un 69 % (29) en relación a SÍ IN, en el cual se objetivó una prevalencia de desnutrición calórica del 52,4 % (22). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Globalmente se incrementaron la tasa de desnutrición proteica y calórica en un 39,3 % y un 9,5 %, respectivamente.

La prevalencia de desnutrición en el 5º día postquirúrgico en función de la RBP fue superior en ambos grupos a la determinación en el preoperatorio, siendo del 23,8 % (10) en SÍ IN y del 26,2 % (11) en NO IN. Estos resultados no fueron significativos. (En el preoperatorio la tasa de desnutrición fue del 2,4 % (1) en SÍ IN y del 23,8 % en NO IN). Globalmente, se incrementaron todas las categorías de desnutrición.

La tasa de desnutrición global en función de la transferrina y la prealbúmina en el 5º día postquirúrgico, presentó un incremento de estos parámetros en los dos subgrupos estudiados. Esto es, para transferrina y prealbúmina en SÍ IN fue del 57,1 % (24) y del 54,8 % (23), respectivamente y en NO IN del 64,3 % (27) y del 54,8 % (23), respectivamente. Estos resultados no fueron significativos. (La prevalencia de desnutrición en el preoperatorio en base a la transferrina y prealbúmina fue del 21,4 % (9) y 11,9 % (5) en SÍ IN y del 40,5 % (17) y 35,7 % (15) en NO IN, respectivamente). Mientras que con la prealbúmina aumentaron todas las categorías de desnutrición en ambos grupos, con la transferrina sólo se incrementaron las categorías de desnutrición moderada y grave en NO IN y todas en SÍ IN.

La albúmina ( $\leq 3,5$  gr/dl) en el 5º día postoperatorio mostró una disminución de sus niveles, y por tanto, un incremento global en la prevalencia de desnutrición, tanto en el grupo SÍ IN con un 59,5 % (25), como en NO IN con un 78,6 % (33), en comparación con sus valores en el preoperatorio [SÍ IN: 19 % (8); NO IN: 38,1 % (16)]. Estos resultados no fueron significativos. Asimismo, también aumentaron todas las categorías (leve, moderada y grave).

Los niveles de linfocitos totales como parámetro inmunológico mostraron en el 5º día postquirúrgico una cifra estable del porcentaje global de desnutrición con respecto del preoperatorio en el grupo SÍ IN, siendo del 71,4 % (30) vs 71,4 % (30) y disminuyendo en NO IN del 71,4 % (30) vs 92,9 % (39). Estos resultados no fueron significativos. Globalmente se incrementaron las categorías moderada y grave en NO IN, disminuyendo la de leve y en SÍ IN descendieron las de leve y moderada, incrementándose la de desnutrición grave.

La prevalencia de desnutrición en función del colesterol total ( $< 180$  mg/dl) en el 5º día postoperatorio fue del 52,4 % (22) en SÍ IN y del 69 % (29) en NO IN. Estos resultados no fueron significativos. Estos valores se incrementaron con respecto del preoperatorio donde SÍ IN presentó cifras del 38,1 % (16) y NO IN del 64,3% (27). Globalmente, en ambos grupos, se produjo un incremento en la categoría de desnutrición moderada y grave, disminuyendo la de leve.



Mediante un análisis de medidas repetidas, los niveles registrados de estos parámetros en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN) se compararon en los diferentes momentos de medición (preoperatorio y 5º día postoperatorio). Fueron significativas las diferencias halladas entre inmunonutridos y no inmunonutridos, comparando las mediciones del 5º día postquirúrgico y el preoperatorio en las variables prealbúmina ( $p < 0,001$ ) y albúmina ( $p < 0,001$ ).

Globalmente, en el 5º día postoperatorio se objetivó un incremento de la tasa de desnutrición en función de los parámetros nutricionales anteriormente citados (salvo en los niveles de linfocitos totales), con un aumento superior en el grupo no inmunonutrido con respecto del inmunonutrido. Entre los parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en la regresión logística únicamente la variable proteínas totales en el 5º día postquirúrgico fue independiente en relación con la aparición de complicaciones infecciosas postquirúrgicas.

La tasa de desnutrición en los pacientes hospitalizados, como observamos en nuestro análisis, se incrementa conforme aumentan los días de hospitalización, como se halló en el estudio brasileño IBRANUTRI<sup>75</sup>, donde esta tasa se duplicó tras más de 15 días de hospitalización (61 % frente a 31,8 % en las primeras 48 horas de ingreso). En España, en el estudio de González y cols.<sup>84</sup> se objetivó que sólo la mitad de los pacientes normonutridos al cabo de 7 días de hospitalización, mantenían este estado, mientras que en la mitad restante hubo una depleción leve de su estado nutricional. Por otro lado, una vez hospitalizado, volver al estado de normonutrición parecía difícil, pues observaron que en una cuarta parte de los pacientes con malnutrición leve al ingreso, su estado nutricional se deterioró. El estudio multicéntrico español PREDYCES<sup>269</sup> mostró unos resultados similares, al igual que otros en la literatura internacional<sup>77, 175, 184, 199</sup>.

Analizamos la evolución del resto de parámetros bioquímicos (hemoglobina, hematocrito, triglicéridos, urea, creatinina y hierro) en sus diferentes determinaciones (consulta, prequirúrgico, 2º y 5º día postquirúrgicos) en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN).

Globalmente, la hemoglobina y el hematocrito tras la determinación de consulta mostraron una disminución progresiva, hasta el inicio de su recuperación el 5º día postoperatorio. Asimismo, los niveles medios de triglicéridos sufrieron un incremento gradual desde su determinación en consulta. Los niveles medios de urea y creatinina aumentaron en las diferentes determinaciones en el grupo SÍ IN, mientras que en NO IN disminuyeron en el preoperatorio para elevarse de nuevo el 5º día postoperatorio. Los niveles medios de hierro sérico mejoraron en la determinación preoperatoria en ambos grupos, para después reducir sus valores medios a la mitad en los dos grupos de estudio en el 5º día postoperatorio. En el análisis evolutivo de estos parámetros en SÍ IN y NO IN no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, aunque se observaron en dichos parámetros diferencias significativas en la medición de consulta y preoperatoria, el análisis mediante regresión logística de los mismos descartó que se comportasen de forma estadísticamente significativa como factores de riesgo de las complicaciones infecciosas postoperatorias.

En la literatura, la respuesta metabólica al ayuno supone un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno (en forma de urea) procedente de la proteólisis muscular. Los niveles de triglicéridos se incrementan por la lipólisis estimulada que provee al organismo de sustratos energéticos alternativos como son los ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Las situaciones de estrés metabólico como las intervenciones quirúrgicas aumentan esta proteólisis y lipólisis previamente descritas. Asimismo, los niveles de hemoglobina, hematocrito y hierro plasmático disminuyen por las pérdidas hemáticas secundarias al procedimiento quirúrgico, extracción de analíticas sanguíneas y hemodilución<sup>15, 270</sup>. Tras el análisis de los niveles de creatinina y urea mediante regresión logística, no se observó que ninguna de estas variables se comportaran como independientes en relación a la aparición de complicaciones infecciosas.

En nuestro estudio, diversos parámetros inmunológicos, correspondientes a la inmunidad innata (complemento C3, C4, Proteína C Reactiva) y adaptativa (Linfocitos T CD3, Linfocitos B CD19, Inmunoglobulinas G, A y M) fueron analizados para examinar la respuesta del sistema inmune a la agresión quirúrgica y de qué manera podía verse modificada por la inmunonutrición.

Los niveles de la proteína C3 del complemento disminuyeron en ambos grupos (SÍ IN y NO IN) en el preoperatorio con respecto de la primera consulta, aumentando de forma más marcada en el 5º día postoperatorio en SÍ IN. En SÍ IN los niveles de C3 fueron superiores en todas las mediciones, con respecto de NO IN.

La proteína C4 del complemento mostró en ambos grupos unos niveles menores en el preoperatorio con respecto de la primera consulta, aumentando en el 5º día postquirúrgico sólo en SÍ IN. En el grupo inmunonutrido los niveles en todas las mediciones fueron superiores a los del grupo no suplementado. Las diferencias evolutivas en las proteínas del complemento (C3 y C4) en ambos grupos de estudio no mostraron un resultado estadísticamente significativo.

La Proteína C Reactiva (PCR) mostró unos niveles que sobrepasaron el rango superior en todas las mediciones. En NO IN los niveles aumentaron progresivamente en el preoperatorio y sobre todo, el 5º día postquirúrgico en ambos grupos, con respecto de la primera consulta, siendo superiores en el grupo NO IN en las tres determinaciones. No hallamos significación estadística en estas diferencias.

El porcentaje de linfocitos T CD3 descendió levemente en las diferentes determinaciones en SÍ IN, a diferencia de NO IN donde se incrementó en el preoperatorio para descender el 5º día postquirúrgico. El porcentaje de linfocitos B CD19 en ambos grupos, se incrementó en el preoperatorio, descendiendo en el 5º día postquirúrgico. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los niveles de Inmunoglobulina G (IgG) disminuyeron en ambos grupos en el preoperatorio y en el 5º día postquirúrgico, con respecto de la consulta. Este descenso fue más pronunciado en el grupo NO IN, aunque sin resultados significativos.

Los niveles de IgA fueron decreciendo gradualmente en ambos grupos de estudio en el preoperatorio y 5º día postquirúrgico con respecto de la consulta, siendo más marcado este descenso en el grupo NO IN.

La IgM presentó una disminución de sus niveles en los dos grupos en el preoperatorio y 5º día postquirúrgico con respecto de la consulta. En estas dos últimas mediciones, el grupo inmunonutrido presentó unos niveles inferiores en relación al no

inmunonutrido. Estos resultados con las inmunoglobulinas no fueron estadísticamente significativos.

Los niveles de estos parámetros (complemento C3, C4, linfocitos T CD3 y B CD19, PCR e inmunoglobulinas G, A y M) estudiados mediante regresión logística no hallaron ninguna que se comportase como factor de riesgo, de forma significativa, en relación a la aparición de complicaciones infecciosas.

Las agresiones ejercidas sobre el organismo, como los procedimientos quirúrgicos mayores, producen una respuesta fisiológica global que incluye cambios endocrinos, metabólicos, inflamatorios e inmunes. Las lesiones producidas por el acto quirúrgico se traducen en una reacción compleja y en cadena que acaba implicando a gran parte de los componentes celulares y moleculares del sistema inmunológico, y que parece producir una disminución en su capacidad de respuesta<sup>271</sup>.

Después de un procedimiento quirúrgico mediante el cual se ocasiona lesión tisular, se desencadena en primer lugar, la liberación de citocinas inflamatorias como parte de la respuesta inmune innata. Dicho proceso es expuesto de forma sucinta por Briones y cols.<sup>272</sup>:

“Los monocitos y macrófagos presentes en la zona de lesión son activados y producen Interleucina 1 (IL-1) y Factor de necrosis tumoral (TNF), que actúan sobre las células endoteliales y fibroblastos locales secretando IL-6 e IL-8. Estas interleucinas estimulan la producción de PCR y otras proteínas de fase aguda en los hepatocitos, las cuales actúan sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo. Estos sistemas secretan hormona Adrenocorticotropa (ACTH), cortisol y catecolaminas, que regulan la diferenciación de los linfocitos T (CD3+) y las variaciones en su ratio TH1/TH2”.

Asimismo, inmediatamente se pone en marcha la respuesta inflamatoria, se desencadena una respuesta antiinflamatoria inmunosupresora, para evitar que la inflamación produzca más daño que el beneficio que se pretendía obtener. Esta respuesta está mediada por el cortisol, la liberación de una serie de citocinas antiinflamatorias y la participación de los linfocitos<sup>272</sup>.

La intervención de los linfocitos forma parte de la compleja respuesta adaptativa del sistema inmune. Los linfocitos colaboradores, denominados TH0 (CD3+ CD4+) cuando interactúan con un antígeno, segregarán la IL-2, expresando el receptor de IL-12. Si prevalece la IL-12 en el entorno de este linfocito, se transformará en un linfocito TH1 que secretará IL-2, Interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y TNF- $\beta$ , activando a las células *Natural Killer* (NK) y a los linfocitos citotóxicos T (CD3+ CD8+) y predominando una respuesta proinflamatoria. Sin embargo, si la Interleucina dominante en su ambiente es la 4, se desarrollarán linfocitos TH2 que producen otra serie de citocinas diferentes como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y Factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que activarán a los linfocitos B, los cuales producirán inmunoglobulinas. Esta respuesta, que podemos denominar antiinflamatoria, es contraria y por tanto excluyente con respecto de la respuesta TH1, es decir la respuesta TH2 inhibe a la TH1 a través de la IL-4 y viceversa mediante el IFN- $\gamma$ <sup>273</sup>.

En la literatura se han observado variaciones en estos parámetros inmunológicos, relacionadas con el estrés generado por el acto quirúrgico<sup>271</sup>.

La respuesta de los monocitos-macrófagos parece traducirse en una primera fase de hiperactivación inmediata con incremento en la producción de mediadores inflamatorios<sup>274, 275</sup>, seguida en la mayoría de los casos por una segunda fase de estabilidad de la función celular que puede durar entre 3 y 5 días postoperatorios<sup>275, 276</sup>. Este hecho puede explicarse por una disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad (HLA-DR, tipo II) lo cual dificultaría la interacción con los linfocitos T<sup>276-278</sup>. Diferentes estudios han observado que los neutrófilos sufren una rápida activación, aumentando el número de células circulantes. Asimismo, disminuye su capacidad fagocitaria, con un nadir a las 72 horas de producirse la cirugía y se objetivan cambios en su capacidad quimiotáctica, en la expresión de integrinas de superficie, en el contenido de sus sacos lisosómicos y en la producción de radicales libres de oxígeno<sup>278-280</sup>. Las células NK, tanto en modelos animales como humanos han mostrado una disminución del número y supresión de su actividad citotóxica<sup>281-284</sup>.

En diferentes análisis los linfocitos presentan una alteración funcional inmediata, cuya intensidad y duración es proporcional a la importancia de la agresión.

Los linfocitos T muestran una reducción en su número, así como en su capacidad de proliferación y diferenciación, produciendo niveles anómalos de citocinas<sup>276, 281, 285</sup>. Se observa asimismo, un cambio en el perfil fenotípico linfocitario, con una disminución de los linfocitos TH1 y aumento de los TH2, lo que provoca un descenso del cociente TH1/TH2 y la consecuente supresión de la inmunidad celular<sup>274, 286</sup>. Estos hallazgos también se observan en pacientes con neoplasias digestivas, donde predomina la respuesta TH2<sup>287</sup>. Por otro lado, parecen aumentar los linfocitos citotóxicos T CD8 y disminuye la capacidad proliferativa de los linfocitos B<sup>288</sup>. Se ha objetivado una disminución de los niveles de inmunoglobulinas G y M en los pacientes sometidos a cirugía en los que existen pérdidas hemáticas. Esto puede deberse a la defectuosa actividad de los linfocitos T, que activarían de forma inadecuada a los linfocitos B, comprometiendo la secreción o actividad de determinadas citoquinas implicadas en la activación, proliferación o diferenciación de las células secretoras de inmunoglobulinas<sup>289, 290</sup>.

El estrés desencadenado por la cirugía se ha demostrado que determina una supresión de la producción de citocinas generadas por TH1, frente a un aumento de las citocinas producidas por TH2<sup>274, 279, 286</sup>. Por otro lado, se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ <sup>276, 279, 291, 292</sup>, con una respuesta sistémica antiinflamatoria que incluye la liberación de IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ <sup>291, 293</sup>. El estudio de los niveles de TGF- $\beta$  muestra que no se elevan hasta 24 horas tras la agresión o hemorragia, manteniéndose elevados unas 72 horas tras la lesión<sup>276</sup>.

Una menor agresión quirúrgica, como sucede en la cirugía laparoscópica, se ha observado que provoca una menor respuesta inflamatoria, con una menor respuesta TH1, una disminución de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 y una menor elevación de la PCR que la cirugía abierta<sup>284, 294-296</sup>.

La alteración del sistema inmunológico tras la cirugía ocasiona un estado de inmunodepresión que favorece la aparición de complicaciones postoperatorias, sobre todo de tipo infeccioso y séptico. Esto se ha objetivado en pacientes con una disminución de la expresión de HLA-DRII en monocitos de sangre periférica, así como

en aquellos cuya actividad de los linfocitos T está disminuida en el postoperatorio inmediato<sup>276, 285</sup>. Elevadas concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) parecen aumentar el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y fallo multiorgánico, así como la mortalidad<sup>297</sup>. Otros estudios muestran que elevados niveles de TNF- $\alpha$  también se correlacionan con complicaciones infecciosas y sepsis<sup>298</sup>. Por otro lado, se ha observado que bajos niveles de IL-12 preoperatorios constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis letal<sup>299</sup>.

En pacientes intervenidos por cáncer colorrectal se ha observado que elevados niveles de citocinas proinflamatorias, junto con los cambios producidos en el número, maduración y actividad de las células inmunocompetentes se han correlacionado significativamente con un peor pronóstico en estos pacientes<sup>300</sup>.

Una vez descritas las modificaciones en el sistema inmunológico que ocasionan los procedimientos quirúrgicos, y ya conocidas las variaciones que provoca la inmunonutrición en dicho sistema (ver Introducción), describiremos los cambios objetivados por la literatura que ocasiona la inmunonutrición en la respuesta inmune del individuo ante una intervención quirúrgica, comparándolos con nuestros resultados.

Xu y cols.<sup>301</sup> en su estudio del 2006 sobre 60 pacientes con cáncer gastrointestinal (incluido el colorrectal), un grupo recibió Impact© vía enteral durante 7 días preoperatorios y el control una fórmula enteral convencional. Se compararon los niveles de C3 y C4 del complemento 7 días preoperatorios con respecto de una nueva medición 7 días postquirúrgicos y se observó que los niveles de C3 y C4 en el grupo inmunonutrido fueron superiores en el postoperatorio con respecto del grupo control. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). En dicho análisis los pacientes que recibieron inmunonutrientes mejoraron su estado nutricional e inmunológico, sufriendo menos complicaciones postoperatorias. Similares resultados obtuvieron Liu y cols.<sup>302</sup> donde administraron preoperatoriamente inmunonutrición enteral durante 5 días en 53 pacientes con neoplasias gastrointestinales malnutridos, en comparación con el grupo control (53 sujetos), que recibió una fórmula nutricional estándar. En el 9º día postoperatorio observaron que los niveles de C3 y C4 en el grupo

inmunonutrido fueron superiores al control y que las complicaciones postquirúrgicas infecciosas fueron menores en el grupo que recibió inmunonutrición.

En nuestro estudio los niveles de C3 en el 5º día postoperatorio aumentaron en ambos grupos y sólo en SÍ IN los de C4. En nuestro análisis, al igual que Xu y cols., los niveles de estos parámetros, en todas las mediciones, fueron superiores en el grupo inmunonutrido frente al no suplementado. No objetivamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio con estas variables. Esto puede deberse a que nuestra medición postoperatoria de las proteínas del complemento es más precoz que los estudios previamente descritos.

El análisis de Maruyama y cols.<sup>303</sup> en 22 pacientes con cáncer gastroesofágico que recibieron Impact© durante 5 días preoperatorios mostró que los receptores activadores de las células NK (NKG2D y CD16) y el subtipo CD56<sup>dim</sup> de dichas células se incrementó con la inmunodieta. Los estudios de Suzuki<sup>304</sup>, Liu<sup>302</sup>, Wu<sup>305</sup> y Ates<sup>306</sup> también mostraron niveles de NK más elevados en el postoperatorio en el grupo inmunonutrido con respecto del control.

La actividad de los fagocitos polimorfonucleares (PMN) también ha sido analizada tras la administración de inmunonutrientes en pacientes intervenidos quirúrgicamente. En el estudio de Wu y cols.<sup>305</sup> sobre 48 pacientes con cáncer gastrointestinal, un grupo recibió una dieta suplementada con inmunonutrientes en el postoperatorio con respecto del grupo control que recibió la dieta estándar. Observaron que la actividad fagocítica de los PMN fue mayor en el grupo que recibió inmunonutrientes, al igual que los estudios de Gianotti<sup>307, 308</sup> y Braga<sup>309</sup> donde también objetivaron un menor porcentaje de complicaciones postoperatorias en el grupo en el que se administraron inmunonutrientes.

La PCR como reactante de fase aguda mostró unos niveles postoperatorios inferiores en el grupo de pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal que recibió inmunonutrición postoperatoria con respecto del control, en el estudio de Schilling y cols.<sup>310</sup> Asimismo, observaron que estos pacientes desarrollaron menos complicaciones infecciosas postoperatorias. En la misma línea, el análisis de Nakamura y cols.<sup>161</sup> sobre 12 pacientes con cáncer gastrointestinal que recibieron Impact©



durante 5 días preoperatorios, mostró unos niveles menores de PCR en el postoperatorio inmediato con respecto del grupo control. En diferentes estudios de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal, el análisis postoperatorio de los niveles plasmáticos de PCR se ha correlacionado con la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica. De manera que niveles elevados (12-19 mg/dl) en el 3º-4º día postquirúrgico o persistentemente aumentados en el postoperatorio se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas<sup>262, 311-313</sup>.

Nuestros resultados muestran un incremento progresivo de los niveles de PCR en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN), siendo más elevados en el que no recibió inmunonutrición. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Asimismo, analizamos la relación entre niveles elevados de PCR en el 5º día postoperatorio ( $\geq 12$  mg/dl) y la aparición de complicaciones infecciosas. Observamos que estas cifras elevadas se observaron en el 50 % (13) de los sujetos que desarrolló complicaciones infecciosas con respecto del 37,5 % (18) de pacientes que no sufrieron estas complicaciones a pesar de los niveles elevados de PCR. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los linfocitos T pueden clasificarse en dos poblaciones principales según su función biológica y su expresión de antígenos de superficie celular: las células T cooperadoras (TH; CD3+CD4+), que a su vez se subclasifican en TH1 y TH2 según la respuesta que predomine y las células T citotóxicas (TC; CD3+CD8+).

En la literatura, en el estudio de Matsuda y cols.<sup>294</sup> del 2006, 36 pacientes con cáncer colorrectal recibieron durante 5 días suplementos con inmunonutrientes de forma preoperatoria con respecto del control. En el postoperatorio observaron una disminución de los niveles de TH2, de forma que el ratio TH1/TH2 se inclinó a favor de los TH1. Es decir, en el grupo inmunonutrido se objetivó la predominancia de la respuesta linfocítica proinflamatoria frente a la antiinflamatoria del control; esta última asociada a un incremento de complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>314</sup>. Asimismo, los niveles de linfocitos T (CD8+) decrecieron hasta el tercer día postoperatorio, donde gradualmente comenzaron a incrementarse. En su análisis, Matsuda y cols. no hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las

complicaciones postquirúrgicas, debido probablemente a un reducido tamaño muestral.

Otros estudios corroboran esta disminución de los linfocitos TC (CD8+) y el incremento de los TH (CD4+), de forma que el ratio CD4+/CD8+ en los pacientes inmunonutridos es superior con respecto de los controles<sup>207, 306, 309, 315</sup>. En estos pacientes que reciben inmunonutrición, las complicaciones infecciosas postoperatorias objetivadas son menores<sup>301, 302, 316</sup>.

Los linfocitos B son los productores de anticuerpos y los mediadores de la respuesta humoral particularmente efectiva contra toxinas, bacterias y virus libres. El antígeno CD19 aparece en los primeros estadios de maduración de las células B, se expresa durante la diferenciación de estas células tanto en los linfocitos B en reposo como en los maduros activados de la sangre y de los tejidos linfoides, y se pierde en el último estadio de diferenciación de linfocitos B, la célula plasmática. En la literatura hay pocas referencias a su determinación en pacientes intervenidos quirúrgicamente que hayan recibido inmunonutrición, y sus hallazgos son dispares. Kemen y cols.<sup>317</sup> administraron inmunodieta enteral postoperatoria a 42 pacientes intervenidos por neoplasias gastrointestinales y observaron un incremento significativo de linfocitos B del 7º-10º día postoperatorio en el grupo suplementado con respecto del control. Por el contrario, Engel y cols.<sup>318</sup> y Sorensen y cols.<sup>319</sup> no hallaron diferencias en dichos niveles de linfocitos B entre el grupo inmunonutrido de 30 politraumatizados y 50 pacientes intervenidos por neoplasias de cabeza y cuello, respectivamente, que recibieron inmunonutrición postoperatoria y perioperatoria con respecto del control.

En nuestro análisis el porcentaje de linfocitos T (CD3+) descendió levemente en las diferentes determinaciones en SÍ IN, a diferencia de NO IN donde se incrementó en el preoperatorio para descender el 5º día postquirúrgico. En la literatura, a diferencia de nuestro estudio, se objetiva un incremento de los mismos, de forma global<sup>284, 303, 310</sup>. El porcentaje de linfocitos B (CD19+) en ambos grupos se incrementó en el preoperatorio, descendiendo en el 5º día postquirúrgico. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas como los análisis previamente citados<sup>318, 319</sup>.

Los estudios de Jiang<sup>207</sup>, Xu<sup>301</sup> y Liu<sup>302</sup> hallaron que los niveles postoperatorios de IgG en el grupo inmunonutrido fueron superiores con respecto del control.

En nuestro análisis, los niveles de IgG disminuyeron en ambos grupos en el preoperatorio y en el 5º día postquirúrgico, siendo este descenso más pronunciado en el grupo NO IN, aunque sin resultados significativos.

Los niveles de IgA, al igual que los de IgG fueron decreciendo gradualmente en ambos grupos de estudio en todas las mediciones, siendo más marcado este descenso en el grupo NO IN. El estudio de Jiang y cols.<sup>207</sup> mostró, que en el 9º día postoperatorio las cifras de IgA plasmática fueron más elevadas en los pacientes inmunonutridos con respecto del grupo control.

Los niveles de IgM al igual que sucede con los de IgA, se han analizado en pocos estudios relacionados con la inmunonutrición aplicada a pacientes quirúrgicos. Kemen y cols.<sup>317</sup> investigaron la repercusión inmunológica de la inmunonutrición enteral administrada en el postoperatorio de 42 pacientes operados por neoplasias del tracto digestivo superior. Observaron que los niveles de IgM en el 10º día postquirúrgico en los pacientes inmunonutridos fueron significativamente superiores a los del grupo control.

En nuestro estudio la IgM presentó una disminución de sus niveles en los dos grupos en el preoperatorio y 5º día postquirúrgico con respecto de la consulta. En estas dos últimas mediciones, el grupo inmunonutrido presentó unos niveles inferiores en relación al no inmunonutrido. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. A diferencia de la literatura, los niveles de IgM en el grupo suplementado en nuestro análisis fueron inferiores en el postoperatorio en relación al grupo control y los resultados no resultaron significativos. Esto puede deberse a que en nuestro análisis se determinan más precozmente los niveles de IgM (5º día postoperatorio) en relación a Kemen y cols. (10º día postquirúrgico).

En diversos estudios, las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) en pacientes que reciben inmunonutrición presentan una cifras postoperatorias menores que los controles, siendo estos resultados estadísticamente significativos<sup>161, 207, 232, 303, 305, 309, 320</sup>. Por otro lado, elevadas concentraciones de dichas citocinas parecen aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, así como la mortalidad<sup>297, 298</sup>.

En resumen, la inmunonutrición administrada a pacientes con patología gastrointestinal oncológica resecable parece modular la respuesta de fase aguda que desencadena la cirugía, de forma que disminuye la respuesta TH2 (antiinflamatoria o inmunosupresora) y potencia la respuesta TH1. Esta respuesta inflamatoria se desarrolla de forma controlada, pues en el postoperatorio se observan menores niveles de reactantes de fase aguda como la PCR, mayor actividad de las células NK, y mayor actividad fagocítica de los PMN. En cuanto a la respuesta adaptativa, se aprecian niveles superiores de linfocitos TH (CD4+) e inmunoglobulinas G, A y M y menores de linfocitos TC (CD8+), IL-6 y TNF- $\alpha$ , con respecto de los controles. Todo ello parece permitir una recuperación más rápida del individuo y una menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias.

En los grupos SÍ IN y NO IN la estancia media hospitalaria ( $12,7 \pm 58,3$  vs  $13,1 \pm 10,8$  días), la estancia en reanimación ( $1,1 \pm 2$  vs  $1 \pm 0,8$  días) y el reingreso en reanimación (14,3 % vs 19 %) fueron similares en ambos grupos de estudio, siendo todos estos hallazgos estadísticamente no significativos.

Existen múltiples meta-análisis en la literatura que observan una disminución de la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que han recibido inmunonutrición y son intervenidos quirúrgicamente por neoplasias gastrointestinales<sup>145, 147-150, 209, 230, 321, 322</sup>. Cerantola y cols.<sup>209</sup> y Waitzberg y cols.<sup>321</sup> analizaron las diferencias entre las estancias medias de los pacientes inmunonutridos y no inmunonutridos, de forma que objetivaron una diferencia media de 2,12 y 2,18 días, respectivamente, en cuanto a reducción de estancia hospitalaria, a favor de los pacientes que recibieron inmunodieta.

Nuestro análisis muestra unas estancias hospitalarias medias tanto en SÍ IN como en NO IN, en general inferiores a las estancias medias de los meta-análisis previamente citados. Esto puede justificarse porque a diferencia de nuestro estudio que sólo incluye pacientes con cáncer colorrectal, dichos meta-análisis estudian a pacientes con diferentes neoplasias del tubo digestivo, cuyas estancias suelen ser superiores (sobre todo en pacientes con neoplasias esófago-gástricas y pancreáticas).

Los gastos se calcularon en euros (€) en función del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) asignado a cada paciente por el servicio de Codificación de nuestro centro. Los pacientes que tuvieron algún tipo de complicación, se les asignó el GRD 148: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con complicaciones. En aquellos sin complicaciones, el aplicado fue el 149: Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso sin complicaciones. En cada paciente, el coste de la estancia hospitalaria diaria según el GRD asignado se multiplicó por los días totales de ingreso hospitalario, añadiendo el coste de los suplementos orales preoperatorios en el grupo con inmunodieta. Los gastos globales fueron de 321.791,9 € en NO IN y de 326.536,9 € en Sí IN. Su distribución media por paciente fue ligeramente superior en el grupo NO IN con respecto de Sí IN, con  $7.774,7 \pm 6.678,6$  € y  $7.661,7 \pm 5.270,8$  €, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La estancia hospitalaria total y los gastos por paciente fueron valorados según la presencia de complicaciones mayores, menores e infecciosas. La estancia hospitalaria en aquellos pacientes con complicaciones mayores fue similar en ambos grupos estudiados (Sí IN y NO IN), superando el doble de dicho valor en el subgrupo donde se objetivaron complicaciones con respecto del que no las desarrolló (En Sí IN:  $25,4 \pm 8,4$  vs  $9,8 \pm 4,9$  días y en NO IN:  $24,2 \pm 15,8$  vs  $9,2 \pm 4,1$  días). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, los costes medios por paciente fueron ligeramente superiores en el grupo Sí IN con respecto de NO IN. En ambos grupos, los gastos prácticamente se triplicaron en el subgrupo con complicaciones (En Sí IN:  $15.680,5 \pm 5.102,5$  vs  $5.774,9 \pm 3.120,4$  € y en NO IN:  $14.681,4 \pm 9.575,8$  vs  $5.323,9 \pm 2.587,7$  €), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

En el grupo Sí IN la estancia hospitalaria en función de la presencia de complicaciones menores fue inferior, con  $18,3 \pm 9,3$  días con respecto del grupo NO IN con  $19,2 \pm 13,1$  días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sí fueron significativas ( $p < 0,001$ ) las diferentes estancias objetivadas entre los subgrupos con complicaciones menores con respecto de aquellos que no las desarrollaron en los dos grupos de estudio (en Sí IN:  $18,3 \pm 9,3$  vs  $9,7 \pm 5,9$  días y en NO IN:  $19,2 \pm 13,1$  vs  $7,6 \pm 2,9$  días). Consecuentemente, los gastos medios por paciente, en función de la

estancia y GRD, fueron superiores en el subgrupo con complicaciones, con unos hallazgos estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) con respecto del subgrupo sin complicaciones menores [En SÍ IN:  $11.361 \pm 5.664,6$  vs  $5.606,5 \pm 3.774,8$  € y en NO IN:  $11.626,6 \pm 7.950,8$  vs  $4.273 \pm 1.706,6$  €].

La estancia hospitalaria total y gastos asociados se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo, tanto en SÍ IN [( $19,6 \pm 8,9$  vs  $9,3 \pm 5,5$  días) y ( $12.198,3 \pm 5.431,2$  vs  $5.393,4 \pm 3.460,7$  €)] como en NO IN [( $20,7 \pm 13,6$  vs  $8 \pm 3,1$  días) y ( $12.571,2 \pm 8.243,2$  vs  $4.513,1 \pm 1.876,5$  €)]. Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Lo mismo sucedió con la estancia en reanimación, que fue más prolongada en el subgrupo con complicaciones, aunque sólo hubo significación estadística ( $p = 0,011$ ) en las diferencias objetivadas en NO IN ( $1,4 \pm 1$  vs  $0,7 \pm 0,6$  días). La estancia hospitalaria total y los costes en relación a las complicaciones infecciosas fueron superiores en el grupo no inmunonutrido. Por el contrario, la estancia en reanimación fue superior en el grupo suplementado, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

En resumen, en los pacientes con complicaciones postoperatorias la estancia hospitalaria total y los gastos sanitarios fueron superiores con respecto de los que no las sufrieron. En el grupo no inmunonutrido, la estancia hospitalaria total y por tanto los gastos, en función de las complicaciones menores e infecciosas resultaron superiores a las objetivadas en el grupo inmunonutrido.

Según el segmento colorrectal afecto la estancia en reanimación fue superior en el grupo SÍ IN en los pacientes con cáncer de colon frente al grupo NO IN, con  $1,3 \pm 2,7$  días y  $0,7 \pm 0,6$  días, respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En los pacientes con cáncer de recto la estancia en reanimación fue superior en el grupo NO IN ( $1,5 \pm 0,9$  días) frente a SÍ IN ( $1 \pm 1,2$  días), mostrando en este caso un resultado significativo ( $p = 0,013$ ). La estancia hospitalaria total fue superior en los pacientes inmunonutridos afectados de cáncer de colon que en aquellos que no recibieron inmunodieta ( $14,8 \pm 10,2$  vs  $10,2 \pm 5,9$  días). Resultados inversos se objetivaron en los sujetos con cáncer de recto, donde la estancia hospitalaria total fue

mayor en los pacientes que no recibieron inmunonutrición ( $17,8 \pm 15$  vs  $10,9 \pm 5,8$  días), siendo estadísticamente no significativos estos resultados.

La estancia hospitalaria total y gastos asociados se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo, tanto en los pacientes con cáncer de colon [( $17,3 \pm 9,3$  vs  $8,9 \pm 5,6$  días) y ( $10.663,5 \pm 5.680,6$  vs  $5.131,4 \pm 3.539$  €) como aquellos con cáncer rectal [( $24,2 \pm 13,5$  vs  $8,4 \pm 2,9$  €) y ( $14.811 \pm 8.130,8$  vs  $4.806,6 \pm 1.809,1$  €)]. Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Lo mismo sucedió con la estancia en reanimación, que fue más prolongada en el subgrupo con complicaciones, con diferencias significativas en el grupo SÍ IN ( $p = 0,043$ ) y NO IN ( $p = 0,008$ ). La estancia hospitalaria total, en reanimación y los costes fueron superiores en el grupo de los pacientes con cáncer rectal con respecto de los pacientes con cáncer de colon, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

El análisis económico que detalla el coste de una enfermedad para la sociedad se describe en la literatura a través de los conceptos de costes tangibles (directos e indirectos) e intangibles (psicológicos). Los costes directos son los recursos empleados para la prevención, el tratamiento, etc, como los gastos de hospitalización, consultas externas, asistencia a domicilio, nutrición artificial y otras terapias, que son fáciles de registrar y son los que se recogen en la mayoría de los estudios. Los costes indirectos son los recursos perdidos por incapacidad laboral y son relevantes en las enfermedades que afectan de forma temprana y antes de la edad de jubilación. Entre estos costes están los de productividad perdida por ausencia temporal del trabajo, discapacidad permanente y muerte antes de los 65 años de edad. Prácticamente no existen estudios nutricionales que incluyan estos costes por la dificultad para asignar valores monetarios a estos parámetros. Los costes intangibles o psicológicos suelen despreciarse porque es complejo asignar costes a factores tales como el dolor o cambios en el estilo de vida que afectan a la calidad de la misma.

En el estudio de Mauskopf y cols.<sup>323</sup> sobre pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal electiva por cáncer en los que se administró inmunonutrición preoperatoria, utilizaron los resultados del estudio de Waitzberg y cols.<sup>321</sup> y del estudio *Healthcare Cost and Utilization Project's 2008 Nationwide Inpatient Sample*<sup>324, 325</sup> para

el cálculo de los gastos hospitalarios en relación a la estancia y complicaciones. De forma global, la estancia media en los pacientes con complicaciones fue casi de 2,5 veces la de aquellos que no las sufrieron (18,4 vs 7,4 días), así como los costes derivados de la estancia total (53.361 vs 20.406 \$). En el grupo específico de pacientes con cáncer colorrectal que desarrolló complicaciones infecciosas, los resultados fueron similares. La estancia y costes por la estancia total fue de (16,5 vs 7,1 días) y (46.320 vs 18.690 \$) en el grupo con complicaciones y en aquel sin complicaciones, respectivamente.

En el estudio de Braga y cols.<sup>155</sup> sobre 305 pacientes con cáncer gastrointestinal, donde un grupo recibió inmunonutrición preoperatoria con respecto del control que no la recibió, se analizaron los costes en función de las complicaciones y la estancia hospitalaria. De forma global, los gastos medios de los pacientes inmunonutridos y los controles que desarrollaron complicaciones fueron más del doble (8.793 y 10.494 €) con respecto de los que no las sufrieron (3.581 y 3.622 €), debido al incremento de la estancia y al mayor consumo de recursos, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Los costes medios en el grupo que recibió inmunonutrición sufrió complicaciones infecciosas fueron de 3.891 €, en comparación con los 5.518 € del grupo control, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

En nuestro análisis, al igual que en los estudios previamente citados, se hace referencia a los costes directos y se observa que en los pacientes con complicaciones, la estancia se prolonga y por tanto, los gastos se incrementan. Nuestros gastos son superiores en cuanto a las complicaciones infecciosas, pero hemos de tener en cuenta que nuestro cálculo se realizó en base a un GRD asignado que no es específico del cáncer colorrectal y que nuestro sistema de salud difiere del de estos estudios (Estados Unidos e Italia), de forma que son menos comparables a este respecto. Sin embargo, tanto en nuestro análisis como en estos estudios la estimación de los costes es parcial, pues no se contabilizan los gastos indirectos ni los intangibles.

La Efectividad en nuestro análisis se definió como el porcentaje de pacientes que no sufrieron complicaciones infecciosas. Fue del 66,7 % (28) en SÍ IN y del 59,5 %



(25) en NO IN. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Este parámetro muestra la probable capacidad de la administración preoperatoria de inmunonutrición en pacientes con cáncer de colon y recto para evitar la aparición de estas complicaciones infecciosas.

En los estudios de Gianotti y cols.<sup>156</sup> y Braga y cols.<sup>155</sup>, la efectividad en el grupo que recibió inmunonutrición fue del 83,3 % y 62,8 %, respectivamente, en comparación con el grupo no inmunonutrido que fue del 68,3 % y 50 %, respectivamente. La efectividad de este último análisis se aproxima más a los resultados obtenidos en nuestro estudio, aunque también incluye pacientes con neoplasias gastro-esofágicas y pancreáticas.

El análisis coste-efectividad aplicado a la Inmunonutrición es una técnica de evaluación económica que trata de comparar el coste y el efecto clínico de dicha intervención y su alternativa (tratamiento convencional, es decir, no inmunonutrición), para determinar cuál de ellas es mejor desde el punto de vista económico y clínico<sup>326</sup>. Constituye la técnica más utilizada en farmacoeconomía y se encuentra entre los criterios requeridos por el NICE<sup>327</sup> (*National Institute for Clinical Excellence*) para recomendar un tratamiento.

En su análisis de coste-efectividad, Gianotti y cols.<sup>156</sup> objetivaron en el grupo que recibió inmunonutrición, un ahorro neto por cada paciente libre de complicaciones de 2.386 €. De forma similar, Braga y cols.<sup>155</sup> obtuvieron un ratio coste-efectividad de 3.260 € por cada paciente inmunonutrido en comparación con los controles. Asimismo, Mauskopf y cols.<sup>323</sup> estimaron que el ahorro en costes en aquellos pacientes inmunonutridos con cáncer colorrectal en función de la reducción de estancia y la disminución de complicaciones infecciosas era de 2.800 \$ y 1.200 \$, respectivamente. Stratton y cols.<sup>328</sup> en su cálculo de los costes ocasionados por la utilización de suplementos orales preoperatorios observaron un ahorro por disminución de los gastos diarios de hospitalización en 688 £/paciente y de 359 £/paciente por disminución de la prolongación de la estancia hospitalaria, debido a la reducción de las complicaciones en los pacientes que recibieron los suplementos

orales. En la misma línea, Russell y cols.<sup>329</sup> hallaron un ahorro de 1.000 € por paciente tratado con suplementos orales preoperatorios.

Por tanto, la utilización de inmunonutrición preoperatoria como suplementos orales parece una medida coste efectiva en estos pacientes, pues disminuye la estancia hospitalaria y las complicaciones infecciosas<sup>153, 164, 200, 330</sup>, lo que supone un ahorro en los gastos hospitalarios.

Calculamos el Odds Ratio (OR) en ambos grupos de estudio en relación al porcentaje de individuos libres de complicaciones infecciosas, y fue de 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8). Asimismo, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), que se obtiene de sustraer la proporción de individuos que sufrieron complicaciones en Sí IN de la proporción de individuos que las sufrieron en el grupo control (NO IN) fue de:  $RAR = 0,40 - 0,33 = 0,07$  ó 7 % (IC 95 %: -0,1 a 0,3). Es decir, la inmunonutrición sería capaz de evitar 7 complicaciones infecciosas más que el tratamiento habitual (dieta normal sin suplementos con inmunonutrientes) por cada 100 pacientes tratados. Por otro lado, la Reducción del Riesgo Relativo (RRR) fue del 18 % (IC 95 %: -0,4 a 0,5). Esto es, la inmunonutrición administrada preoperatoriamente en pacientes con cáncer de colon y recto operables reduciría en un 18 % las complicaciones infecciosas postoperatorias. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT) indica el número de pacientes que se necesitaría tratar con el tratamiento en estudio para producir una unidad adicional de eficacia y lo calculamos en función del inverso de la RAR ( $1/0,07 = 14,3$ ). Es decir, en nuestro caso, necesitamos tratar a 14 pacientes con inmunonutrición preoperatoria durante 8 días para conseguir que un paciente no sufra complicaciones infecciosas postoperatorias.

Analizando los resultados del estudio de Alves y cols.<sup>222</sup> sobre pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía, observamos que los sujetos con malnutrición preoperatoria presentaban un incremento de la estancia hospitalaria de 3,41 días, lo que supondría un incremento del gasto hospitalario por paciente y estancia de 3.000 €. Extrapolando estos costes a nivel nacional (en este caso Francia), el coste de la

malnutrición en este tipo de pacientes puede llegar a ser de 10 millones de euros por año.

En nuestro estudio pueden observarse ciertas limitaciones. En primer lugar, en el grupo SÍ IN el porcentaje de peso perdido es superior al del grupo NO IN, con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,033$ ). Asimismo, en los pacientes con cáncer de colon inmunonutridos, la edad media es inferior al grupo no suplementado, hallándose significativas esta diferencias ( $p=0,036$ ). Por otro lado, las determinaciones analíticas en la primera consulta en SÍ IN mostraron niveles superiores en la hemoglobina, hematocrito, linfocitos B CD19 y complemento C4, e inferiores en urea y creatinina con respecto del grupo NO IN, con resultados significativos. En el análisis multivariante, las variables porcentaje de peso perdido, edad, hemoglobina, hematocrito, linfocitos B CD19, complemento C4, urea y creatinina en consulta fueron analizadas en relación a la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias, y ninguna se comportó como una variable independiente. Es decir, a pesar de las diferencias basales en cuanto a estas variables en los dos grupos de estudio, dichos parámetros no se comportaron como factores de riesgo implicados en la aparición de complicaciones infecciosas.

En segundo lugar, los pacientes NO IN presentaron entre sus comorbilidades un mayor porcentaje de insuficiencia renal que el grupo inmunonutrido (con un valor de  $p=0,025$ ). Asimismo, los pacientes con cáncer rectal NO IN sufrieron una pérdida sanguínea mayor que el grupo SÍ IN (este último resultado no fue estadísticamente significativo) y por tanto requirieron un mayor volumen transfusional ( $p=0,030$ ). Analizamos la relación entre las variables insuficiencia renal, pérdida sanguínea y volumen transfundido y las complicaciones infecciosas mediante la regresión logística. Ninguna de las mismas fue considerada como factor de riesgo o se comportó como una variable independiente en relación a las complicaciones infecciosas postoperatorias. Esto es, observamos que al igual que en la literatura<sup>331</sup>, la insuficiencia renal crónica en cirugía colorrectal se puede asociar a un incremento de complicaciones cardiovasculares pero no infecciosas. En nuestro análisis, la mayor pérdida hemática y necesidad transfusional en los pacientes no inmunonutridos con cáncer rectal no justifica por sí sola el superior porcentaje de complicaciones

infecciosas menores que sufrieron, de forma que otras variables en su conjunto (sexo varón, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, menores niveles de proteínas totales, etc) pudieron favorecer estos resultados.

En tercer lugar, la estancia hospitalaria y los gastos hallados entre el grupo inmunonutrido y no inmunonutrido fueron similares. Se duplicaron en ambos casos cuando se objetivaron complicaciones postoperatorias. Estos resultados se obtuvieron en función de los costes asignados a unos determinados GRD. Es decir, que constituyen datos aproximados de los pacientes analizados con cáncer colorrectal, los cuales pueden ser comparados con otros centros donde el GRD mantiene el mismo significado. Sin embargo, para obtener unos costes más ajustados y resultados probablemente significativos, otra opción sería realizar un estudio económico con un mayor tamaño muestral, centrado en los costes tangibles (directos e indirectos) en los pacientes con cáncer colorrectal estratificados en inmunonutridos y no inmunonutridos.

Por otro lado, existen pocos estudios que como el nuestro se centren exclusivamente en pacientes sometidos a cirugía electiva por cáncer colorrectal, donde independientemente de su estado nutricional, los pacientes sean aleatorizados en un grupo donde se les administre de forma preoperatoria durante 8 días suplementos orales con inmunonutrientes, frente al otro grupo que recibe una dieta normal. Es infrecuente que además se determine, según parámetros antropométricos y analíticos la prevalencia de desnutrición antes, después de dicha intervención y al 5º día postquirúrgico, donde se analicen las complicaciones de la cirugía oncológica colorrectal, centrándose en las complicaciones infecciosas, los gastos y la estancia hospitalaria y el efecto de la Inmunonutrición sobre parámetros analíticos y clínicos, todo ello examinando los diferentes subgrupos en función de la localización oncológica: cáncer de colon y cáncer de recto.

Por tanto, hemos de destacar que actualmente en la literatura nacional e internacional escasos estudios aúnan como el nuestro, por un lado, un análisis nutricional de sujetos con cáncer colorrectal sometidos a cirugía programada donde además se determinan las complicaciones de dicha cirugía y la repercusión de la

inmunonutrición preoperatoria en las mismas, incluyendo la estancia hospitalaria y los costes asociados, todo ello estratificado según la localización neoplásica (cáncer de colon y recto).

En resumen, podemos concluir que la prevalencia de desnutrición calórica y proteica en pacientes con cáncer colorrectal observada en nuestro análisis es destacable y se incrementa con la estancia hospitalaria (sobre todo en los parámetros proteicos). Dicha tasa fue inferior en los pacientes que recibieron inmunonutrición, con resultados estadísticamente significativos en el preoperatorio y 5º día postquirúrgico. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de un adecuado cribado nutricional en pacientes con CCR u otra patología oncológica para la detección de la desnutrición, realizado por profesionales adecuadamente formados y sensibilizados en dicho problema, que sean capaces de llevar a cabo intervenciones nutricionales no solo hospitalarias sino también ambulatorias, todo ello dentro de un protocolo desarrollado y favorecido por el sistema sanitario estatal.

En nuestro estudio, los pacientes con cáncer rectal no inmunonutridos sufrieron un mayor porcentaje de complicaciones infecciosas menores que aquellos que recibieron inmunonutrición preoperatoria, con resultados estadísticamente significativos. Podemos deducir que de los pacientes analizados, el subgrupo con cáncer rectal sería el que más se beneficiaría de dicha intervención nutricional, quizás porque la mayoría reciben quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes que suponen factores de riesgo adicionales que pueden favorecer dichas complicaciones infecciosas postoperatorias. Para ahondar en esta línea de investigación y proseguir con este estudio, sería necesario aumentar el tamaño muestral, que nos permita, entre otros posibles objetivos, confirmar adecuadamente esta deducción. La reducción de complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y por tanto de gastos sanitarios asociados observados en este subgrupo específico constituye otro factor a favor de la implementación de dicha intervención nutricional en estos pacientes. En el momento actual, dicha medida tiene una importante repercusión en la gestión sanitaria, por lo que serían necesarios más estudios correctamente diseñados de coste-efectividad en nuestro sistema de salud sobre la inmunonutrición en pacientes con cáncer colorrectal que engloben todos los costes del proceso, tanto los tangibles como los intangibles.

Nuestros hallazgos en el ámbito inmunológico muestran unos niveles de proteínas del complemento C3 y C4, linfocitos T CD3, B CD19 e inmunoglobulinas G y A, en general superiores en el grupo suplementado. Por otro lado, los niveles de inmunoglobulina M y PCR fueron superiores en el grupo no inmunonutrido. En todos estos hallazgos no se objetivó significación estadística.

La interacción de los inmunonutrientes sobre el sistema inmunitario que justifique sus efectos beneficiosos queda aún por dilucidar en toda su extensión. Nuevas líneas de investigación se abren en este campo, como es el análisis de las poblaciones linfocitarias TH1 y sus subtipos, linfocitos TH2, ratio TH1/TH2, implicación de las células NK, polimorfonucleares, variación de niveles de interleucinas e inmunoglobulinas, etc, para determinar y entender la influencia de los inmunonutrientes sobre el sistema inmune de un paciente intervenido quirúrgicamente y la relación con sus consecuencias clínicas beneficiosas (menos complicaciones infecciosas).



# RESUMEN





El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más relevantes en los países industrializados, con una elevada incidencia (1.235.108 casos/año), prevalencia y mortalidad mundial (609.051 fallecimientos/año).

El manejo actual del cáncer colorrectal precisa de un abordaje multidisciplinar, donde la cirugía constituye el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Los resultados de dicho abordaje quirúrgico, tanto a corto como a largo plazo, pueden verse modificados por la aparición de complicaciones postoperatorias. Las más importantes son la infección de la herida quirúrgica y la fuga anastomótica, que son responsables de un incremento de la morbilidad y de la mortalidad, así como de la estancia hospitalaria y por lo tanto, de los costes sanitarios.

La infección del sitio quirúrgico como principal complicación infecciosa nosocomial en los pacientes quirúrgicos, presenta un riesgo específico en cirugía colorrectal del 3-30 %. Por otro lado, la fuga o dehiscencia anastomótica se erige como la complicación más temida en este tipo de cirugía, ya que su presencia se asocia con un incremento de la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria y recidiva del cáncer colorrectal, afectando al pronóstico oncológico del paciente. De forma general, presenta un amplio rango desde un 0,8 % hasta un 51 %. En ambas complicaciones, la malnutrición constituye un factor de riesgo que favorece su aparición.

La malnutrición en el ámbito hospitalario y su significativa prevalencia han sido ampliamente documentadas desde los años 70 y varía de un 19-80 %, según el país y el tipo de enfermos estudiados. En los pacientes oncológicos es de un 15-40 % en el momento del diagnóstico y de hasta un 80-90 % en los casos de enfermedad avanzada, en función del tipo y extensión tumorales. En los enfermos con cáncer colorrectal la prevalencia de desnutrición varía de un 45 a un 60 %. Los pacientes desnutridos presentan mayor morbilidad y mortalidad postquirúrgica, lo que implica un incremento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios asociados de hasta el 50 %, así como un empeoramiento en la calidad de vida percibida, con respecto de los pacientes no desnutridos. Por ello, el reconocimiento de los pacientes con cáncer colorrectal desnutridos o en riesgo de desnutrición es mandatorio si pretendemos identificar a aquellos sujetos que presentan un mayor riesgo de complicaciones por su

propia enfermedad o los tratamientos aplicados (quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc), que podrían beneficiarse de un adecuado abordaje nutricional. Entre los distintos procedimientos que se utilizan de forma habitual para la valoración del estado nutricional, se encuentra la historia clínica, la exploración física, parámetros antropométricos y bioquímicos, así como métodos de cribado que aúnan los anteriores.

El manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal programada, desde un punto de vista nutricional, se ha modificado según la evidencia científica, encontrándose entre sus opciones terapéuticas actuales la administración de suplementos orales con inmunonutrientes. Estos inmunonutrientes o farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos), además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera mucosa y ayudan a modular la reacción inflamatoria local o sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica. En la literatura, diversos metaanálisis muestran que las fórmulas enterales con arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos en pacientes quirúrgicos con neoplasias gastrointestinales, reducen la incidencia de complicaciones infecciosas, acortando la estancia hospitalaria aunque sin modificar la mortalidad, constituyendo por tanto, una medida coste-efectiva. Sin embargo, estas investigaciones presentan múltiples limitaciones en cuanto a su aplicación en el grupo específico de los pacientes con cáncer colorrectal: calidad metodológica de los estudios individuales, la heterogeneidad de la patología sufrida por los pacientes incluidos y su diverso estado nutricional, la variedad de regímenes nutricionales utilizados y las cantidades y tiempo de administración de los mismos. Asimismo, no existen estudios centrados en pacientes con cáncer colorrectal que van a ser sometidos a cirugía programada donde se analice la prevalencia de desnutrición antes y después (preoperatorio inmediato y quinto día postoperatorio), de la administración ambulatoria de inmunonutrientes, donde se objetiven las complicaciones postquirúrgicas tras la aplicación de esta inmunodieta, estratificadas según la localización del tumor y por todo ello, consideramos justificada la realización de este estudio prospectivo.

El objetivo principal de nuestro análisis es valorar la eficacia de la utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes frente a la preparación

prequirúrgica habitual en cirugía colorrectal oncológica programada en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en términos de reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas.

Realizamos un estudio experimental, randomizado, paralelo 1:1 y abierto. Durante un periodo de 11 meses, se incluyeron 84 pacientes susceptibles de cirugía programada por cáncer colorrectal resecable que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos. Se adhirieron al estudio de forma secuencial, prospectiva y randomizada, distribuyéndose en el Grupo A (SÍ IN): recibió inmunonutrición preoperatoria y dieta normal y el Grupo B (NO IN): manejo preoperatorio habitual (dieta normal) y no recibió inmunonutrición preoperatoria. Al grupo SÍ IN le fue administrado de forma preoperatoria Impact© Oral durante un periodo mínimo de ocho días.

Se determinaron parámetros nutricionales (proteína ligadora de retinol, transferrina, albúmina, prealbúmina, linfocitos totales y colesterol total), antropométricos (Índice de Masa Corporal, % de pérdida de peso), e inmunológicos (complemento C3 y C4, inmunoglobulinas G, A y M, linfocitos T CD3 y B CD 19 y Proteína C Reactiva). Asimismo, se registraron las complicaciones postquirúrgicas, clasificándose en menores y mayores, precoces (<15 días postoperatorios) y tardías (>15 días postquirúrgicos, hasta 30 días tras el alta hospitalaria). Asimismo, se estudió el subgrupo específico de las complicaciones infecciosas. Los resultados se estratificaron en función del segmento intestinal afecto (colon y recto).

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 17.0.

Los 84 pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados en el grupo SÍ IN (N: 84) y NO IN (N: 84). En la primera consulta antes de la cirugía, la prevalencia global de desnutrición proteica (sujetos con al menos un parámetro alterado: proteína ligadora de retinol, transferrina, albúmina, prealbúmina) se objetivó de forma global en el 31 % (26) de los pacientes analizados. Por otro lado, la desnutrición calórica fue del 60,7 % (51) (sujetos con al menos un parámetro alterado: % peso perdido, Índice de Masa Corporal y colesterol total).

En nuestro estudio administramos Impact® Oral (Novartis) como suplemento nutricional en los pacientes randomizados (N: 42), independientemente de su estado nutricional. Este suplemento hiperproteico con inmunonutrientes (L-arginina, nucleótidos, ácidos grasos  $\omega$ -3, vitaminas y oligoelementos) fue administrado durante 8 días en el período preoperatorio inmediato (media  $7,3 \pm 0,8$  días), con una pauta de 3 briks (711 ml) al día (volumen ingerido medio de  $5180,1 \pm 618,4$  ml).

Tras realizar esta intervención nutricional, se volvió a analizar la prevalencia de desnutrición en todos los sujetos. La tasa global de desnutrición proteica (sujetos con al menos un parámetro alterado: proteína ligadora de retinol, transferrina, albúmina, prealbúmina) se objetivó de forma global en el 45,2 % (38) de los pacientes estudiados. Por otro lado, la desnutrición calórica (en función del colesterol total) fue del 51,2 % (43). Es decir, a pesar de la administración de inmunodieta, ocho días tras la primera valoración nutricional observamos que en SÍ IN, existió un incremento de la prevalencia de desnutrición en función de parámetros proteicos y calóricos. Dicho incremento fue superior en NO IN, y estos resultados fueron estadísticamente significativos en ambas tasas de desnutrición con ( $p=0,009$ ) y ( $p=0,034$ ), respectivamente, de forma que este grupo se enfrentó a la cirugía con unos parámetros nutricionales peores que el grupo suplementado. A lo largo del ingreso hospitalario (5º día postoperatorio) la tasa de desnutrición proteica y calórica se incrementaron, con un aumento superior en el grupo no inmunonutrido con respecto del inmunonutrido y resultados significativos en la prevalencia de desnutrición proteica ( $p=0,035$ ).

Globalmente, las complicaciones menores y mayores fueron más frecuentes en el grupo NO IN con 47,6 % (20) y 23,8 % (10), respectivamente, que en el grupo inmunonutrido [35,7 % (15) *versus* 19 % (8)]. Las menores predominaron en ambos grupos, siendo las más prevalentes la infección de la herida quirúrgica [SÍ IN: 23,8 % (10); NO IN: 33,3 % (14)], íleo paralítico [SÍ IN: 14,3 % (6); NO IN: 7,1 % (3)] y seroma/hematoma de la herida [SÍ IN: 4,8 % (2); NO IN: 11,9 % (5)]. En cuanto a las mayores, la fuga anastomótica [SÍ IN: 11,9 % (5); NO IN: 16,7 % (7)], el sangrado [SÍ IN: 4,8 % (2); NO IN: 7,1 % (3)] y la arritmia [SÍ IN: 2,4 % (1); NO IN: 4,8 % (2)] se erigieron como las más comunes. Destacamos la mayor prevalencia de la infección de herida y

de la fuga anastomótica en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, aunque sin hallar diferencias estadísticamente significativas. En la muestra analizada no se registró ningún exitus.

En nuestro análisis, dentro de las complicaciones postoperatorias predominaron las infecciosas (infección de herida, bacteriemia, fuga anastomótica, etc) frente a las no infecciosas (íleo paralítico, sangrado, insuficiencia respiratoria, etc). Los pacientes no inmunonutridos sufrieron estas complicaciones con mayor frecuencia [40,5 % (17)] que los inmunonutridos [33,3 % (14)], aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. En los pacientes con cáncer rectal, las complicaciones infecciosas menores (infección de herida, flebitis, bacteriemia e infección urinaria) fueron más frecuentes en NO IN con respecto de SÍ IN, con un 50 % (8) y un 13,6 % (3), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ).

Las variaciones de los parámetros nutricionales, bioquímicos e inmunológicos fueron analizadas en el tiempo comparando entre sí los resultados obtenidos en la consulta, preoperatorio 2º y 5º día postoperatorios, así como las diferencias entre los grupos analizados (SÍ IN y NO IN) mediante el análisis de medidas repetidas. La variable albúmina presentó un descenso de sus niveles en el preoperatorio y 5º día postoperatorio, con respecto de la consulta en el grupo NO IN superior a lo observado en el grupo suplementado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Asimismo, entre los dos grupos de estudio la disparidad en los niveles de prealbúmina objetivados en los diferentes puntos temporales de análisis, mostraron resultados significativos ( $p=0,037$ ).

Los niveles de proteínas totales en el grupo SÍ IN en el 5º día postoperatorio fueron superiores a los del grupo que no recibió inmunodieta, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,017$ ). Entre los parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en la regresión logística únicamente la variable proteínas totales en el 5º día postquirúrgico fue independiente en relación con la aparición de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Los sujetos con niveles bajos de proteínas totales en el 5º día postoperatorio (grupo NO IN) presentaron un riesgo 2,8 veces

superior (IC al 95 %: 1,3-6,3) de sufrir estas complicaciones. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=0,012$ ).

Analizamos, mediante regresión logística, la importancia de diferentes variables en relación con el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía colorrectal programada. Se objetivó que el sexo varón, la quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes presentaron un Odds Ratio de 1,4 (IC 95 %: 0,5-3,6), 1,1 (IC 95 %: 0,4-2,9) y 1,2 (IC 95 %: 0,5-3,2), respectivamente. Estos valores superiores a 1 indicarían que las variables se comportaron como un factor de riesgo, sin embargo, dado que los IC incluyen al 1, dicha conclusión no puede obtenerse, pues estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, la inmunonutrición mostró un Odds Ratio del 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8), e igual que en las variables previas no podemos afirmar que se comportase como un factor protector, dado que este resultado no fue estadísticamente significativo.

Centrándonos en las complicaciones infecciosas más frecuentes (infección de la herida quirúrgica) observamos una mayor proporción de varones y fuga anastomótica en el grupo no inmunonutrido que sufrió infección de herida con un 78,6 % (11) y 42,9 % (6), respectivamente, con respecto del inmunonutrido con un 50 % (5) y 10 % (1), respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Mediante regresión logística analizamos estas variables en relación a la aparición de infección de la herida quirúrgica. Observamos que la variable sexo varón presentó un Odds Ratio de 1,2 (IC 95 %: 0,4-3,2) y la fuga anastomótica un OR del 4,5 (IC 95 %: 1,3-16,1). Esta última se comportó como un factor de riesgo, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,033$ ).

La fuga anastomótica como segunda complicación infecciosa más frecuente observada en nuestro análisis, al igual que la infección de herida, fue más prevalente en el grupo no inmunonutrido que en el que recibió inmunodieta. En los pacientes que sufrieron fuga anastomótica y no recibieron inmunodieta se observó un mayor porcentaje de varones, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes con un 85,7% (6), 57,1 % (4) y un 57,1 % (4), respectivamente, en comparación con los no inmunonutridos, con un 60 % (3) de varones, un 40 % (2) y un 40 % (2) de pacientes

que recibieron quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Analizamos las variables sexo, radioterapia y quimioterapia preoperatorias con la aparición de fuga anastomótica. En nuestro caso, el sexo varón, la quimioterapia y radioterapia preoperatorias alcanzaron un Odds Ratio de 1,1 (IC 95 %: 0,8-1,6), 3 (IC 95 %: 0,8-1) y 3,2 (IC 95 %: 0,9-11,8), respectivamente, pero no se pudieron considerar factores de riesgo pues estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

La alteración del sistema inmunológico tras la cirugía ocasiona un estado de inmunodepresión que favorece la aparición de complicaciones postoperatorias, sobre todo de tipo infeccioso y séptico. En la literatura, la inmunonutrición administrada a pacientes con patología gastrointestinal oncológica resecable parece modular la respuesta de fase aguda que desencadena la cirugía, de forma que disminuye la respuesta TH2 (antiinflamatoria o inmunosupresora) y potencia la respuesta TH1. Nuestros resultados muestran un incremento progresivo de la Proteína C Reactiva en ambos grupos de estudio (SÍ IN y NO IN), sobre todo en el grupo que no recibió inmunonutrición. En cuanto a la respuesta adaptativa, en la literatura se describen niveles superiores de linfocitos T colaboradores (CD4+) e inmunoglobulinas G, A y M y menores de linfocitos T citotóxicos (CD8+), Interleucina 6 y Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , en el grupo inmunonutrido con respecto de los controles. Todo ello parece permitir una recuperación más rápida del individuo y una menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias. En nuestro análisis, el porcentaje de linfocitos B (CD19+) en ambos grupos, se incrementó en el preoperatorio, descendiendo en el 5º día postquirúrgico. Por otro lado, el porcentaje de linfocitos T (CD3+) descendió levemente en las diferentes determinaciones en SÍ IN, a diferencia de NO IN donde se incrementó en el preoperatorio para descender el 5º día postquirúrgico. Los niveles de IgG, IgA e IgM disminuyeron en ambos grupos en el preoperatorio y en el 5º día postquirúrgico, siendo más pronunciado en el grupo NO IN, aunque sin resultados significativos.

En los grupos SÍ IN y NO IN de nuestro estudio, la estancia media hospitalaria (12,7  $\pm$  58,3 vs 13,1  $\pm$  10,8 días), la estancia en reanimación (1,1  $\pm$  2 vs 1  $\pm$  0,8 días) y el reintegro en reanimación (14,3 % vs 19 %) fueron similares, siendo todos estos

hallazgos estadísticamente no significativos. Los gastos se calcularon en euros (€) en función del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) asignado a cada paciente. En cada sujeto, el coste de la estancia hospitalaria diaria según el GRD asignado se multiplicó por los días totales de ingreso hospitalario, añadiendo el coste de los suplementos orales preoperatorios en el grupo con inmunodieta. Los gastos globales fueron de 321.791,9 € en NO IN y de 326.536,9 € en SÍ IN. Su distribución media por paciente fue ligeramente superior en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, con  $7.774,7 \pm 6.678,6$  € y  $7.661,7 \pm 5.270,8$  €, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La estancia hospitalaria total y los gastos asociados casi se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo, tanto en SÍ IN [(19,6± 8,9 vs 9,3 ± 5,5 días) y (12.198,3 ± 5.431,2 vs 5.393,4 ± 3.460,7 €)] como en NO IN [(20,7 ± 13,6 vs 8 ± 3,1 días) y (12.571,2 ± 8.243,2 vs 4.513,1 ± 1.876,5 €)]. Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). La estancia hospitalaria total y los costes en relación a las complicaciones infecciosas fueron superiores en el grupo no inmunonutrido, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. La estancia hospitalaria total, en reanimación y los costes fueron superiores en el grupo de los pacientes con cáncer rectal (tanto si sufrieron complicaciones infecciosas como si no) con respecto de los pacientes con cáncer de colon, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La Efectividad en nuestro análisis se definió como el porcentaje de pacientes que no sufrieron complicaciones infecciosas y muestra la probable capacidad de la administración preoperatoria de inmunonutrición en pacientes con cáncer de colon y recto para evitar la aparición de estas complicaciones. Fue 66,7 % (28) en SÍ IN y del 59,5 % (25) en NO IN. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El Número Necesario de pacientes a Tratar, indica el número de pacientes que se necesitaría tratar con el tratamiento en estudio para producir una unidad adicional de eficacia y lo calculamos en función del inverso de la RAR ( $1/0,07 = 14,3$ ). Es decir, en nuestro caso, necesitamos tratar a 14 pacientes con inmunonutrición preoperatoria



durante 8 días para conseguir que un paciente no sufra complicaciones infecciosas postoperatorias.

En síntesis, en los pacientes con malnutrición o en riesgo de padecerla que van a ser intervenidos quirúrgicamente por una neoplasia gastrointestinal, este factor constituye un predictor del incremento de la estancia hospitalaria, aumento de la incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y por tanto de la utilización de recursos hospitalarios y de los costes asociados. Mediante el empleo de inmunonutrición preoperatoria en los pacientes con cáncer colorrectal, según nos muestra la literatura y corroboramos con nuestro estudio, podemos disminuir la presencia de dichas complicaciones infecciosas. En nuestro análisis este hecho fue más marcado en los pacientes con cáncer de recto, donde los no inmunonutridos sufrieron más complicaciones infecciosas menores que aquellos que recibieron inmunonutrición, con resultados estadísticamente significativos. Podemos deducir entonces que los pacientes con cáncer rectal serían los que más se beneficiarían de la utilización de suplementos nutricionales con inmunonutrientes preoperatorios, quizás porque la mayoría reciben quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes que suponen factores de riesgo adicionales que pueden favorecer dichas complicaciones infecciosas postoperatorias. Dicha deducción debe corroborarse en un futuro con la continuación de este trabajo de investigación y el aumento del tamaño muestral. La disminución de complicaciones postoperatorias, que supone una reducción de la estancia hospitalaria y por tanto de gastos sanitarios asociados constituye otro factor a favor de la implementación de dicha intervención nutricional en pacientes con cáncer colorrectal. En el momento actual, dicha medida tendría una importante repercusión en la gestión sanitaria por lo que serían necesarios más estudios correctamente diseñados de coste-efectividad en nuestro sistema de salud sobre la inmunonutrición en pacientes con cáncer colorrectal que engloben todos los costes del proceso, tanto los tangibles como los intangibles.



## CONCLUSIONES



**1.1** Los pacientes no inmunonutridos sufrieron complicaciones infecciosas con mayor frecuencia [40,5 % (17)] que los inmunonutridos [33,3 % (14)], aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística.

1.2 En los pacientes con cáncer rectal, las complicaciones infecciosas menores (sobre todo a expensas de la infección de herida) fueron más frecuentes en NO IN con un 50 % (8), con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,028$ ).

**2.1** La prevalencia global de desnutrición proteica se incrementó en el preoperatorio [45,2 % (38)] y 5º día postquirúrgico [84,5 % (72)] en relación con la primera consulta [31 % (26)]. Esta tasa fue inferior en el grupo suplementado en el preoperatorio ( $p=0,009$ ) y 5º día postquirúrgico ( $p=0,035$ ), con resultados significativos.

2.2 Globalmente, la prevalencia de desnutrición calórica descendió en el preoperatorio [51,2 % (43)], para elevarse el 5º día postquirúrgico [60,7 % (51)] y alcanzar las cifras de partida de la primera consulta. Esta tasa fue inferior en el grupo suplementado en todas las mediciones, con resultados significativos en el preoperatorio ( $p=0,034$ ).

**3.1** Mediante regresión logística se objetivó que las variables sexo varón, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes e Inmunonutrición presentaron un Odds Ratio de 1,4 (IC 95 %: 0,5-3,6), 1,1 (IC 95 %: 0,4-2,9), 1,2 (IC 95 %: 0,5-3,2) y 0,7 (IC 95 %: 0,3-1,8), respectivamente, en relación al desarrollo de complicaciones infecciosas. No podemos afirmar que estas variables se comportasen como factores de riesgo o protector en el último caso, dado que estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

3.2 En los pacientes no inmunonutridos que desarrollaron infección de la herida quirúrgica observamos una mayor proporción de varones y fuga anastomótica con respecto de los inmunonutridos. Analizamos mediante regresión logística estas variables en relación a la aparición de infección de la herida quirúrgica. Observamos que sexo varón y fuga anastomótica presentaron un Odds Ratio de 1,2 (IC 95 %: 0,4-

3,2) y 4,5 (IC 95 %: 1,3-16,1), respectivamente. Esta última se comportó como un factor de riesgo, dado que este resultado fue estadísticamente significativo ( $p=0,033$ ).

3.3 En los pacientes que sufrieron fuga anastomótica y no recibieron inmunodieta se observó un mayor porcentaje de varones, quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes, en comparación con los inmunonutridos. Estas variables fueron analizadas mediante regresión logística objetivando que el sexo varón, la quimioterapia y radioterapia preoperatorias alcanzaron un OR de 1,1 (IC 95 %: 0,8-1,6), 3 (IC 95 %: 0,8-11) y 3,2 (IC 95 %: 0,9-11,8), respectivamente, no pudiendo considerarse factores de riesgo pues estos datos no fueron significativos.

4. Mediante un análisis de medidas repetidas, los niveles registrados de los parámetros proteicos, calóricos e inmunológicos se compararon en ambos grupos de estudio en los diferentes momentos de medición (consulta, preoperatorio, 5º día postquirúrgico). Únicamente fueron significativas las diferencias halladas entre inmunonutridos y no inmunonutridos, comparando el preoperatorio y 5º día postquirúrgico con la consulta en las variables prealbúmina ( $p<0,001$ ) y albúmina ( $p<0,001$ ).

5. Entre los parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en la regresión logística, únicamente la variable proteínas totales en el 5º día postquirúrgico fue independiente en relación con la aparición de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Los sujetos con niveles bajos de proteínas totales, en el 5º día postoperatorio (sobre todo NO IN), presentaron un riesgo 2,8 veces superior (IC al 95 %: 1,3-6,3) de sufrir estas complicaciones, con resultados significativos ( $p=0,012$ ).

6.1 En cada grupo (SÍ IN, NO IN, cáncer de colon y recto) cuando se objetivaron complicaciones infecciosas, las variables estancia hospitalaria total, estancia en reanimación y gastos se duplicaron, siendo estas diferencias significativas.

6.2 Las variables estancia hospitalaria total y gastos presentaron valores superiores en el grupo no inmunonutrido (tanto si sufrió estas complicaciones como si no), con respecto del que recibió inmunonutrición, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.



# ANEXOS





## I. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la declaración de Helsinki<sup>332</sup> (revisada en Tokio en 1975 y en Venecia en 1983) y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo español en materia de estudios clínicos<sup>333</sup>.

## II. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Esperanza Segura Molina, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Ciudad Real,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para la investigación clínica del estudio titulado: **“Estrategias para optimizar los resultados de la cirugía electiva del cáncer colorrectal: inmunonutrición oral preoperatoria”**, cuya Investigadora Principal es la Dra. Carmen Manzanares, Cirujana del Hospital General de Ciudad Real, en su reunión del día 23/11/2010, Acta 12/2010 y en cuya discusión estuvieron presentes los siguientes miembros del C.E.I.C.:

**Presidente:** Dr. Alfonso Ambrós(UCI)

**Vicepresidente:** Dr. Carlos Pereda Ugarte (Medicina Interna H. Santa Bárbara)

**Secretaria:** Dra. Esperanza Segura(Farmacología Clínica)

**Vocales:**

D<sup>a</sup>. María Jesús Melgar Montarroso (Auxiliar Administrativo CEIC)

Dr. Alberto León Martín (Unidad de Investigación)

Dr. Pedro Villarejo (Cirugía General)

D<sup>a</sup>. Cinta Cumbreñas Aguaded (DUE Archivo)

D<sup>a</sup> Teresa Ruiz (Unidad de Investigación)

Dr. Eduardo Martínez Litago (Medicina Interna H. Santa Bárbara)

D. José Medina (J. S. Gestión Económica)

Dra. Carmen Díez de Celis (Farmacia Atención Primaria)

Dra. Otilia Santos (Farmacia Hospitalaria)

D<sup>a</sup>. Mercedes Vidal (L.da. Farmacia Facultad de Enfermería)

Dra. Dolores Mañas (Medicina Interna)

Dra. Carmen Gonzalez Martín (U. Investigación Traslacional)

#### Evaluación: Favorable

Lo que firmo en Ciudad Real, a 24 de noviembre de 2010



### III. CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### III.A. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

**TÍTULO:** ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA ELECTIVA DEL CÁNCER COLORRECTAL: INMUNONUTRICIÓN ORAL PREOPERATORIA.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

DRA. MARIA DEL CARMEN MANZANARES CAMPILLO

Cirujano Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

Hospital General Universitario de Ciudad Real. España.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio se realizará en el Hospital General Universitario de Ciudad Real y está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro.

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o si acepta intervenir, cambiar de parecer, retirando el consentimiento en cualquier momento sin la necesidad de dar explicaciones. Su decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

**¿CUAL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

Los resultados de la cirugía colorrectal pueden mejorarse si se corrigen alteraciones previas del paciente como la desnutrición. Diversos estudios determinan que la administración de suplementos orales con inmunonutrientes (batidos hiperproteicos con nutrientes que actúan sobre el sistema inmune) administrados

antes de la cirugía podrían corregir esta desnutrición y disminuir las complicaciones quirúrgicas.

En la práctica clínica habitual no se administran suplementos orales preoperatorios. En nuestro estudio pretendemos evaluar los resultados de la cirugía colorrectal, introduciendo unos cambios que otros estudios podrían considerar beneficiosos: la administración de suplementos orales con inmunonutrientes antes de la cirugía.

### **¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?**

Si usted desea participar en el estudio se realizarán dos grupos, uno que recibirá los suplementos orales y otro donde se aplicará la pauta tradicional sin suplementos preoperatorios, todo ello distribuido al azar. Los suplementos orales con inmunonutrientes (batidos) deberá tomarlos antes de la cirugía (3 *briks* al día durante al menos 8 días). Asimismo, deberán tomarse muestras de sangre antes del ingreso y durante el ingreso para analizar la evolución de determinados parámetros nutricionales que serán estudiados.

### **¿QUÉ RIESGOS O INCONVENIENTES TIENE?**

Los derivados de una posible intolerancia o alergia a alguno de los componentes de los batidos. No se han descrito interacciones con medicamentos.

### **¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR?**

No será retribuido económicamente por participar en el estudio.

### **¿SE PUBLICARÁN LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, sin revelar ningún dato que pudiera llevar a la identificación de los participantes.

### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS?**

El tratamiento, comunicación o cesión de sus datos se realizará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de respetar el derecho de confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos durante el estudio. Puede ser necesario transmitir información de este estudio a terceros, realizándose de forma que sus datos no sean identificados.

### **¿QUÉ OCURRIRÁ CON LAS MUESTRAS OBTENIDAS?**

Las muestras sanguíneas y sus datos asociados serán guardados de forma codificada. Esto quiere decir que se les asignará un código que se podrá relacionar con el paciente del que proceden. Esta información estará a cargo del investigador principal (Dra. María del Carmen Manzanares Campillo) y sólo podrán acceder a ella los miembros del equipo investigador y las autoridades sanitarias en ejercicio de sus funciones. Al finalizar el estudio, las muestras serán destruidas.

### **¿CÓMO DEBO TOMAR LOS BATIDOS?**

Debe tomarse 1 batido cada 8 horas (Por ejemplo: Desayuno, Comida y Cena) al día, durante un mínimo de 8 días antes de la cirugía. Debe recordar que los batidos son sólo un complemento y no sustituyen a ninguna de las comidas, de forma que debe mantener su dieta habitual.

### **¿QUIÉN ME PUEDE DAR MÁS INFORMACIÓN?**

Para preguntar cualquier duda o solicitar más información puede contactar con la Dra. María del Carmen Manzanares Campillo.

Teléfono: 635122916

Nº de colegiado: 04618

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Declaración de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Muchas gracias por su colaboración.

### III.B. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ DNI: \_\_\_\_\_

declaro que he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado por la Dra. María del Carmen Manzanares Campillo y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos y que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Convengo en participar en este estudio de investigación.

.....

Firma del participante

D./Dña. \_\_\_\_\_ en  
calidad de \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_

.....

Firma del representante

En Ciudad Real, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, declaro que he explicado a  
D./Dña. \_\_\_\_\_

la naturaleza y propósitos de la investigación; le he explicado los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me adscribo a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

.....

Firma del cirujano

Número de colegiado \_\_\_\_\_

En Ciudad Real, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

### III.C. DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento prestado en fecha \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_ y no deseo proseguir en el estudio desde la fecha a continuación recogida.

En Ciudad Real, a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_

.....

.....

Firma del paciente o representante

Firma del cirujano

## IV. VISADO DE INSPECCIÓN MÉDICA

### INFORME JUSTIFICATIVO DE LA INDICACION DE TRATAMIENTOS DE NUTRICION ENTERAL DOMICILIARIA

#### 1. Datos del paciente:

Apellidos y nombre: .....  
 Fecha de nacimiento: ...../...../..... N° de Afiliación a la Seguridad Social: ...../  
 Datos del titular de la cartilla de la Seguridad Social (si procede): .....  
 Régimen al que pertenece: activo  pensionista

#### 2. Datos del facultativo que indica el tratamiento:

Apellidos y nombre: ..... MANZANARES CAMPILLO, M<sup>re</sup> del CARMEN ..... N° de Colegiado: ..13/04618-5  
 Hospital (nombre y dirección): ..... Hospital General de Ciudad Real. C/Tomelloso, s/n C.P.:13005. Ciudad Real  
 Teléfono de contacto: ..... 926278000 Ext.: 79784 ..... Servicio o Unidad: ..... Cirugía General y Digestiva

#### 3. Diagnóstico.

Patología que justifica la indicación:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor de cabeza y cuello <input type="checkbox"/></li> <li>• Tumor de aparato digestivo (esófago, estómago) <input type="checkbox"/></li> <li>• Cirugía ORL y maxilofacial <input type="checkbox"/></li> <li>• Estenosis esofágica no tumoral <input type="checkbox"/></li> <li>• Enfermedad neurológica que cursa con afagia o disfagia severa                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Esclerosis múltiple <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Esclerosis lateral amiotrófica <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Síndrome miasteniforme <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Síndrome de Guillain-Barré <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Secuelas de enfermedades infecciosas o traumáticas del sistema nervioso central <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Retraso mental severo <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Proceso degenerativo severo del sistema nervioso central <input type="checkbox"/></li> <li>(Especificar: .....)</li> </ul> </li> <li>• Accidente cerebrovascular <input type="checkbox"/></li> <li>• Tumor cerebral <input type="checkbox"/></li> <li>• Parálisis cerebral <input type="checkbox"/></li> <li>• Coma neurológico <input type="checkbox"/></li> <li>• Trastorno severo de la motilidad intestinal <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Pseudoobstrucción intestinal <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Gastroparesia diabética <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>• Síndrome de malabsorción severa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Síndrome de Intestino corto severo <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Diarrea intratable de origen autoinmune <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Linfoma <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Esteatorrea postgastrectomía <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Carcinoma de páncreas <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Resección amplia pancreática <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Insuficiencia vascular mesentérica <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Amiloidosis <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Esclerodermia <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Enteritis eosinofílica <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia digestiva a grasas:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Enfermedad de Swaschman <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Linfangiectasia intestinal <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Deficiencia primaria de apolipoproteína B <input type="checkbox"/></li> <li>• Enfermedad peroxisomal hereditaria <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Alergia o intolerancia diagnosticada a proteínas de leche de vaca con compromiso nutricional <input type="checkbox"/></li> <li>• Paciente desnutrido que va a ser sometido a cirugía mayor programada o trasplante <b>X</b></li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Colitis ulcerosa <input type="checkbox"/></li> <li>➢ Enfermedad de Crohn <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>• Caquexia cancerosa por enteritis crónica por tratamiento quimio y/o radioterápico <input type="checkbox"/></li> <li>• Patología médica infecciosa que comporta malabsorción severa SIDA <input type="checkbox"/></li> <li>• Fibrosis quística <input type="checkbox"/></li> <li>• Fistulas enterocutáneas de bajo débito <input type="checkbox"/></li> <li>• Insuficiencia renal infantil que compromete el crecimiento del paciente <input type="checkbox"/></li> </ul>
---	---

#### Situación clínica que justifica la indicación de nutrición enteral domiciliaria:

1) Alteración mecánica de la deglución o del tránsito, que cursan con afagia o disfagia severa y precisa sonda

En caso de no utilizar sonda especificar el motivo:.....

2) Trastorno neuromotor que impide la deglución o el tránsito y que precisa sonda

Paciente con requerimientos especiales de energía y/o nutrientes

Situación clínica que cursa con desnutrición severa

Otras patologías y/o tratamientos concomitantes .....



**4. Indicación:**

Fecha de inicio del tratamiento: ...../...../.....  
 Duración prevista del tratamiento: ..... **8 días** .....  
 Revisiones (periodicidad prevista): Semestral  Trimestral  Mensual  Otra  **PRE-OPERATORIO**  
 Causas por las que el paciente no puede tomar alimentos de consumo ordinario: .....

**Tipo de dieta:**

<p><b>Polimérica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normoproteica:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normocalórica <input type="checkbox"/></li> <li>• Hipercalórica <input type="checkbox"/></li> <li>• Con fibra <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>- Hiperproteica <input type="checkbox"/></li> </ul> <p><b>Oligo-monomérica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peptídica:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normoproteica <input type="checkbox"/></li> <li>• Hiperproteica <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>- Elemental <input type="checkbox"/></li> </ul>	<p><b>Especial:</b> <input type="checkbox"/></p> <p>Módulo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Proteico:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Proteína entera <input type="checkbox"/></li> <li>◆ Péptidos <input type="checkbox"/></li> <li>◆ Aminoácidos <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>&gt; Hidrocarbonado <input type="checkbox"/></li> <li>&gt; Lipídico <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ LCT (Triglicéridos de cadena larga) <input type="checkbox"/></li> <li>◆ MCT (Triglicéridos de cadena media) <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>&gt; Vitaminas y minerales <input type="checkbox"/></li> </ul>
---	--

Nombre comercial (alternativas, si es posible): **IMPACT® ORAL**  
 Presentación: **BATIDOS**  
 Pauta: Continua  Intermitente

**Vía de acceso y método de administración:**

<p><b>Oral</b> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Gástrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sonda nasogástrica <input type="checkbox"/></li> <li>- Gastrostomía <input type="checkbox"/></li> </ul>	<p>Duodenal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sonda nasoduodenal <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Yeyunal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sonda nasoyeyunal <input type="checkbox"/></li> <li>- Yeyunostomía <input type="checkbox"/></li> </ul>
--	--

Pauta terapéutica (g/toma, tomas/día): ..... **1 BATIDO / 8 Horas** .....

**5. Seguimiento:**

**Fechas en que se han realizado las revisiones:**


1ª revisión: ..... 2ª revisión: ..... 3ª revisión: ..... 4ª revisión: .....  
 5ª revisión: ..... 6ª revisión: ..... 7ª revisión: ..... 8ª revisión: .....

**Modificaciones relevantes en el tratamiento:** .....

**Complicaciones del tratamiento:**

- Mecánicas  (Especificar: .....) )
- Gastrointestinales  (Especificar: .....) )
- Metabólicas  (Especificar: .....) )
- Psicosociales  (Especificar: .....) )

**Firma del facultativo responsable de la indicación y fecha:**

<p>Fecha: ...../...../.....</p> <p>Fdo.: .....</p>	 <p><b>Cias</b> 1102910032W          Dr/a. María de Carmen Matizanares Campillo          Col. 13704618-5</p>
--	---

## V. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS



### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nº PACIENTE \_\_\_\_\_

TELÉFONO \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 1. ANAMNESIS

EDAD _____ SEXO: H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> GRADO ASA: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>
COMORBILIDADES: HÁBITOS TÓXICOS: NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> : TABACO: ___ CIG/DÍA ALCOHOL ___ GR/DÍA ADVP <input type="checkbox"/> TIPO _____ OTRAS _____
PATOLOGÍA CARDÍACA: HTA <input type="checkbox"/> IAM <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> IC <input type="checkbox"/> OTRAS _____
PATOLOGÍA RESPIRATORIA: EPOC <input type="checkbox"/> ASMA <input type="checkbox"/> SAOS <input type="checkbox"/> NM <input type="checkbox"/> OTRAS _____
PATOLOGÍA DIGESTIVA: ULCUS <input type="checkbox"/> DISPEPSIA <input type="checkbox"/> OTRAS _____
PATOLOGÍA RENAL: IR <input type="checkbox"/> OTRAS _____
OTRAS: DM I <input type="checkbox"/> DM II <input type="checkbox"/> DL <input type="checkbox"/> _____
FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES: _____ DOSIS _____ DURACIÓN _____

ESTADO NUTRICIONAL PREOPERATORIO: TALLA _____ CM PESO ACTUAL _____ KG IMC _____ % PESO PERDIDO _____ % PESO HACE 3 MESES _____ NRS _____ IRN _____
---

DATOS ONCOLÓGICOS: LOCALIZACIÓN TUMOR: _____ CM COLON <input type="checkbox"/> RECTO <input type="checkbox"/> ESTADIO pT ___ N ___ M ___: _____ POSTQX: T ___ N ___ M ___: _____ ESTADIO ASTLER-COLLER _____ NEOADYUVANCIA: QT: NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> FÁRMACO _____ CICLOS _____ RT: NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> DOSIS _____ SESIONES _____
---

#### 2. INMUNONUTRICIÓN

NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> : VOLUMEN INGERIDO _____ ML DURACIÓN _____ DÍAS
ADHESIÓN 4º DÍA: SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 8º DÍA: SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> CAUSAS _____
EFECTOS ADVERSOS _____

### 3. PREOPERATORIO

PREP. COLON (FOSFOSODA): SÍ  ENEMA RECTAL: NO  SÍ

EFECTOS ADVERSOS \_\_\_\_\_

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: TIPO \_\_\_\_\_

PROFILAXIS TVP: \_\_\_\_\_

### 4. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

ABORDAJE: ABIERTO  LAPAROSCÓPICO  FECHA \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

EXPERIENCIA 1ª CIRUJANO: ADJUNTO  RESIDENTE

TIPO CIRUGÍA \_\_\_\_\_ DURACIÓN \_\_\_\_\_ MIN

ANASTOMOSIS: MANUAL  MECÁNICA  TIPO \_\_\_\_\_

DREN: NO  SÍ  TIPO \_\_\_\_\_ SNG: NO  SÍ  SANGRADO \_\_\_\_\_ ML

TRANSFUSIÓN: NO  SÍ  TIPO: CH  PFC  PLAQUETAS  VOLUMEN \_\_\_\_\_ ML

ESTOMA DE PROTECCIÓN: NO  SÍ

EVENTOS ADVERSOS INTRAOPERATORIOS \_\_\_\_\_

FLUIDOTERAPIA: COLOIDES  \_\_\_\_\_ ML CRISTALOIDES  \_\_\_\_\_ ML

### 5. EVOLUCIÓN NUTRICIONAL

AYUNO POSTOPERATORIO \_\_\_\_\_ DÍAS

IMC: INGRESO \_\_\_ 2ºDPO \_\_\_ 5º \_\_\_ ALTA \_\_\_

NUTRICIÓN POSTQUIRÚRGICA: FLUIDOTERAPIA  \_\_\_\_\_ N. ORAL NORMAL  \_\_\_\_\_

N. ENTERAL  TIPO \_\_\_\_\_ DURACIÓN \_\_\_\_\_ DÍAS

N. PARENTERAL  TIPO \_\_\_\_\_ DURACIÓN \_\_\_\_\_ DÍAS

### 6. ESTANCIA

ESTANCIA REANIMACIÓN \_\_\_\_\_ DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL \_\_\_\_\_ DÍAS

REINGRESO EN REANIMACIÓN: SÍ  NO

ESTANCIA PLANTA \_\_\_\_\_ DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL \_\_\_\_\_ DÍAS

### 7. COMPLICACIONES

FUGA ANASTOMÓTICA: OBJETIVACIÓN: CLÍNICA  RX  \_\_\_\_\_ QUIRÚRGICA

REINTERVENCIÓN: CAUSAS \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO \_\_\_\_\_

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

MENORES	PRECOCES ( <15 Días)	TARDÍAS (<15 Días)	TRATAMIENTO
INFECCIÓN HERIDA			
SEROMA/HEMATOMA			
EVENTRACIÓN			
ÍLEO			
FLEBITIS			
TVP			
BACTERIEMIA			
ITU			
<b>MAYORES</b>			
NEUMONÍA			
ACVA			
TEP			
INSUF. RESP			
FALLO HEMOD.			
IAM			
ARRITMIA			
OI. MECÁNICA			
SANGRADO			
INSF. RENAL			
DISFUNCIÓN RENAL			
FÍSTULA PANCREÁT.			
DISF. HEPÁTICA			
EVISCERACIÓN			
SDOM			
FUGA ANASTOMÓTICA			
FALLECIMIENTO			

**8. PARÁMETROS ANALÍTICOS**

	Visita 1 Consulta	Visita 2 PreQx	Visita 3 PostQx 2º	Visita 4 PostQx 5º	Otras	Otras	Otras
HG							
HTC							
LINF. TOT.							
PROT. TOT.							
ALBÚMINA							
TRANSFERRI.							
RBP							
PREALBÚM.							
COLEST. TOT.							
TG							
HIERRO							
CREATININA							
UREA							
C3-C4							
IGG							
IGA							
IGM							
CD3							
CD19							
PCR							



## VII. FINANCIACIÓN

La realización de este estudio ha sido posible gracias a la concesión de una beca de investigación FISCAM (Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla la Mancha), del 16 junio del 2008; Expediente PI-2008123 que financió los proyectos desarrollados en la línea de investigación “Valoración inmunonutricional en el paciente oncológico quirúrgico”.





## BIBLIOGRAFÍA



1. Boyle P, Levin B, editors. World Cancer Report 2008. Lyon: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; 2008. [Acceso 11 noviembre 2011]. Disponible en [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr\\_2008.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf).
2. El cáncer en España. com. Sociedad Española de Oncología Médica. [Acceso 27 febrero 2014]. Disponible en <http://fecma.vinagrero.es/documentos/Las-cifras-del-cancer-2014.pdf>.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V, Suárez B. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004;27(2): 165-173.
4. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
5. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Acceso 25 febrero 2014]. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>.
6. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakhri MG, Fleshman J, Jr., Fuchs C, Grem JL, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1): 106-120.
7. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakhri MG, Fleshman J, Jr., Fuchs C, Grem JL, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1): 106-120.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2): 205-213.
9. Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA. Classifying surgical complications: a critical appraisal. *Arch Surg* 2005;140(11): 1078-1083.

10. Fleming ST. Complications, adverse events, and iatrogenesis: classifications and quality of care measurement issues. *Clin Perform Qual Health Care* 1996;4(3): 137-147.
11. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Sjodahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006;93(4): 498-503.
12. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;94(12): 1548-1554.
13. Lang M, Niskanen M, Miettinen P, Alhava E, Takala J. Outcome and resource utilization in gastroenterological surgery. *Br J Surg* 2001;88(7): 1006-1014.
14. Roig J. Surgical treatment and results of colon cancer. *Cir Esp* 2003;73(1): 20-24.
15. Townsend CM, Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston. Tratado de cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 18ª ed. Madrid: Elsevier España SA.; 2009.
16. Cáncer colorrectal. [Monografía en Internet]. Libros virtuales IntraMed. [Acceso 11 diciembre 2011]. Disponible en [http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8\\_03.pdf](http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_03.pdf).
17. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1(3): 144-150.
18. Nelson H. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2004;30 (8): 707-709.
19. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO, Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204(3): 439-446.
20. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells A, Guillaou PJ, Thorpe H, Brown J, Delgado S, Kuhrij E, Haglind E, Pahlman L. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142(3): 298-303.
21. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM. Laparoscopic surgery versus open

surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7): 477-484.

22. Hemandas AK, Abdelrahman T, Flashman KG, Skull AJ, Senapati A, O'Leary DP, Parvaiz A. Laparoscopic colorectal surgery produces better outcomes for high risk cancer patients compared to open surgery. *Ann Surg* 2010;252(1): 84-89.

23. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002;103(1): 89-95.

24. Reyes G. Prevention of surgical site infections: Being a winner. *Oper Tech Sports Med* 2011;19: 238-244.

25. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27(6): 520-532.

26. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg* 2006;244(5): 758-763.

27. Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, Chiang JM, Wang JY. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234(2): 181-189.

28. Sessler DI. Non-pharmacologic prevention of surgical wound infection. *Anesthesiol Clin* 2006;24(2): 279-297.

29. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(11): 725-730.

30. Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brucker G. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect* 2001;48(4): 267-274.

31. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, Foley EF. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* 2004;239(5): 599-605; discussion 605-597.

32. Guirao X, Arias J. Infecciones quirúrgicas. Madrid: Arán; 2006.

33. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5(22): 1-194.
34. Alvarez Lerma F. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. Madrid: Ergon S.A.; 2000.
35. Sehgal R, Berg A, Figueroa R, Poritz LS, McKenna KJ, Stewart DB, Koltun WA. Risk factors for surgical site infections after colorectal resection in diabetic patients. *J Am Coll Surg* 2011;212(1): 29-34.
36. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch Surg* 2010;145(9): 858-864.
37. Chadwick MA, Vieten D, Pettitt E, Dixon AR, Roe AM. Short course preoperative radiotherapy is the single most important risk factor for perineal wound complications after abdominoperineal excision of the rectum. *Colorectal Dis* 2006;8(9): 756-761.
38. Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* 2010;4(1): 5.
39. Murray BW, Huerta S, Dineen S, Anthony T. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the nonpharmacologic tools of prevention. *J Am Coll Surg* 2010;211(6): 812-822.
40. Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, Akasu T, Moriya Y. Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38(7): 618-622.
41. Poon JT, Law WL, Wong IW, Ching PT, Wong LM, Fan JK, Lo OS. Impact of laparoscopic colorectal resection on surgical site infection. *Ann Surg* 2009;249(1): 77-81.
42. Howard DP, Datta G, Cunnick G, Gatzen C, Huang A. Surgical site infection rate is lower in laparoscopic than open colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2010;12(5): 423-427.
43. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9(1): 71-79.
44. Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis DD. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009;39(3): 183-188.

45. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006;76(7): 579-585.
46. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(3): 265-270.
47. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240(2): 255-259.
48. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48(5): 1021-1026.
49. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1): 8-15.
50. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88(9): 1157-1168.
51. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86(7): 927-931.
52. Tresallet C, Royer B, Godiris-Petit G, Menegaux F. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis. *Am J Surg* 2008;195(4): 447-451.
53. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, Zaharie FV, Osian G, Puia CI, Muntean V. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(3): 299-303.
54. Golub R, Golub RW, Cantu R, Jr., Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184(4): 364-372.
55. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6(6): 462-469.

56. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg* 2008;143(9): 907-911; discussion 911-902.
57. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Housterman S, Verheij KD, Martijn H, van de Poll-Franse L, Coebergh JW. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? *World J Surg* 2007;31(1): 192-199.
58. Wang L, Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10 f/2 w preoperative radiotherapy. *World J Surg*;34(5): 1080-1085.
59. Schnuriger B, Inaba K, Wu T, Eberle BM, Belzberg H, Demetriades D. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. *J Trauma*;70(3): 603-610.
60. Pineda CE, Shelton AA, Hernández-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2008;12(11): 2037-2044.
61. Guenaga KK, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1): CD001544.
62. Duncan JE, Quietmeyer CM. Bowel preparation: current status. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(1): 14-20.
63. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004;240(6): 1074-1084; discussion 1084-1075.
64. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2): 207-214.
65. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5): 462-472.
66. Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2007;94(7): 880-889.



67. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Influence of learning curve on short-term results after laparoscopic resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2009;23(2): 403-408.
68. El-Gazzaz G, Geisler D, Hull T. Risk of clinical leak after laparoscopic versus open bowel anastomosis. *Surg Endosc*;24(8): 1898-1903.
69. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26(4): 499-502.
70. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg*;145(4): 371-376; discussion 376.
71. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg*;35(1): 186-195.
72. Peng J. Standardized pelvic drainage of anastomotic leaks following anterior resection without diversionary stomas. *Am J Surg* 2009.
73. Mata C. Malnutrición, desnutrición y sobrealimentación. *Rev Med Rosario* 2008;74: 17-20.
74. Naciones Unidas. Objetivos del desarrollo del milenio. Informe 2010. Nueva York: Naciones Unidas; 2010. [Acceso 25 febrero 2014]. Disponible en <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013-spanish.pdf>.
75. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. Hospital hyponutrition. *Nutr Hosp* 2011;26(2): 254-264.
76. Sitges-Serra A, Jaurrieta E. Nutrición del Paciente Quirúrgico. En: Tratado de Cirugía, de Balibrea JL, editor. Barcelona: Toray; 1988. p. 251-269.
77. Matos A, Sinclair J, García E, Ochoa J. Prevalencia de la desnutrición hospitalaria en Panamá. Estudio Latinoamericano de Nutrición (ELAN). *Revista Médica de Panamá* 2003;28: 43-50.
78. García de Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26(4): 701-710.

79. Belda-Iniesta C, Castro J, Casado E, González M. Soporte nutricional en el paciente oncológico. [Monografía en Internet]. Bristol-Myers Squibb. [Acceso 19 noviembre 2011]. Disponible en [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_03.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_03.pdf).
80. Cid L, Fernández T, Neira P, Arias J, Varela JJ, Gómez FF. Hyponutrition prevalence among patients with digestive neoplasm before surgery. *Nutr Hosp* 2008;23(1): 46-53.
81. García-Luna PP, Parejo J, Pereira JL. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp* 2006;21 Suppl 3: 10-16.
82. Butterworth CE, Jr. Editorial: Malnutrition in the hospital. *JAMA* 1974;230(6): 879.
83. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Johnston N, Whitwell J, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(5): 440-446.
84. González L, Coloma R, Ascorbe P, Indo O, Rodríguez B. Estado actual del grado de desnutrición en los pacientes hospitalizados de la Comunidad de La Rioja. *Nutrición Hospitalaria* 2001;16(1): 7-13.
85. Abdel-lah A, Álvarez J. Guía de actuación: Soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Barcelona: Glosa S.L. y Nestlé España S.A.; 2009.
86. Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr* 1994;124(8 Suppl): 1433S-1435S.
87. Salcedo J. Incidencia de desnutrición al ingreso en la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena de mayo a octubre del 2009 [Tesis doctoral]. León: Universidad de León: Fundación Universitaria Iberoamericana; 2010.
88. Monti G. Desnutrición hospitalaria: una patología subdiagnosticada. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 2008;121(4): 25-28.
89. Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* 2008;27(4): 565-570.
90. Entrala A. Malnutrición energeticoproteica. Causas. Pronóstico. Déficit de micronutrientes. *Medicine* 1999;7(110): 5136-5141.

91. Ramírez S, Gutiérrez I, Domínguez A, Barba C. Respuesta metabólica al trauma. *Medicrit* 2008;5(4): 130-133.
92. Martínez J. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. *Medicine* 1999;7(110): 5125-5135.
93. Mourao F, Amado D, Ravasco P, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. *Nutr Hosp* 2004;19(2): 83-88.
94. Marín MM, Gómez C, Castillo R, Lourenco T, García M, Loria V, Villarino M, Zamora P, Luengo L, Robledo P, López-Portabella C, Zarazaga A, Espinosa J, Nogues R, Rodríguez L, Celaya S, Pardo J. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutr Hosp* 2008;23(5): 458-468.
95. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(4): 393-401.
96. Gómez C, Martín G, Cos A, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. [Monografía en Internet]. Bristol-Myers Squibb. [Acceso 19 noviembre 2011]. Disponible en <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/index.htm>.
97. Report of a WHO Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Ginebra: WHO; 1995. WHO Technical Report Series Nº 854.
98. Antoun S, Rey A, Beal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP, Dupoirion D, Gourdiat-Borye A, Guillaume A, Maget B, Nitenberg G, Raynard B, Bachmann P. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg* 2009;33(8): 1633-1640.
99. Duarte MM, Orlando D, Larrondo H, Crespo A, Segura R, Ernesto L. Nutrición y ventilación mecánica. *Rev Cub Aliment Nutr* 2010;20(1): 92-101.
100. Bonnefoy M, Abidi H, Jauffret M, García I, Surrace JP, Drai J. Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status. *Rev Med Interne* 2002;23(12): 991-998.

101. López J, Sánchez M, Ordóñez FJ, Temprano S, García A, del Nogal F. The usefulness of cholesterol as a nutritional-metabolic marker in the septic patient. *Nutr Hosp* 1995;10(1): 24-31.
102. Ulíbarri JI, González-Madroño A, González P, Fernández G, Rodríguez F, Mancha A, Díaz A. New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition. *Nutr Hosp* 2002;17(4): 179-188.
103. Hudgens J, Langkamp-Henken B, Stechmiller JK, Herrlinger-Garcia KA, Nieves C, Jr. Immune function is impaired with a mini nutritional assessment score indicative of malnutrition in nursing home elders with pressure ulcers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(6): 416-422.
104. Valero MA, Díez L, Kadaoui N, Jiménez A, Rodríguez H, León M. ¿Son las herramientas recomendadas por la ASPEN y la ESPEN equiparables en la valoración del estado nutricional?. *Nutr Hosp* 2005;20(4): 259-267.
105. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4): 415-421.
106. Tu MY, Chien TW, Chou MT. Using a nutritional screening tool to evaluate the nutritional status of patients with colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2012;64(2): 323-330.
107. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(8): 525-532.
108. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139(1): 160-167.
109. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8(2): 153-159.
110. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8(2): 153-159.
111. Gómez-Candela C, Luengo L, Cos A, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* 2003;18(6): 353-357.

112. Sánchez-Lara K, Turcott J, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D. Evaluación del estado de nutrición en pacientes con cáncer. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2008;16(4): 165-171.
113. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3): 321-336.
114. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. [Hospital hyponutrition]. *Nutr Hosp* 2011; 26(2): 254-264.
115. Senagore AJ, Delaney CP, Mekhail N, Dugan A, Fazio VW. Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. *Br J Surg* 2003;90(10): 1195-1199.
116. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005;92(6): 673-680.
117. Vermeulen H, Storm-Versloot MN, Busch OR, Ubbink DT. Nasogastric intubation after abdominal surgery: a meta-analysis of recent literature. *Arch Surg* 2006;141(3): 307-314.
118. van Bree S, Vlug M, Bemelman W, Hollmann M, Ubbink D, Zwinderman K, de Jonge W, Snoek S, Bolhuis K, van der Zanden E, The F, Bennink R, Boeckxstaens G. Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology* 2011;141(3): 872-880 e871-874.
119. Feroci F, Kroning KC, Lenzi E, Moraldi L, Cantafio S, Scatizzi M. Laparoscopy within a fast-track program enhances the short-term results after elective surgery for resectable colorectal cancer. *Surg Endosc* 2011;25(9): 2919-2925.
120. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10): 961-969.
121. Counihan TC, Favuzza J. Fast track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(1): 60-72.

122. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2): CD007635.
123. Wang G, Jiang ZW, Xu J, Gong JF, Bao Y, Xie LF, Li JS. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011;17(5): 671-676.
124. García-Botello S, Cánovas de Lucas R, Tornero C, Escamilla B, Espí-Macías A, Esclapez-Valero P, Flor-Lorente B, García-Granero E. Implementation of a perioperative multimodal rehabilitation protocol in elective colorectal surgery. A prospective randomised controlled study. *Cir Esp* 2011;89(3): 159-166.
125. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Ubbink DT, Gouma DJ, Bemelman WA. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006;93(7): 800-809.
126. Ramirez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martinez S, Casal JE, Esteban F, Lic DC. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg* 2011;11: 9.
127. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2): 224-244.
128. Vidal E, Ballesteros, M. Análisis crítico de las guías clínicas de ESPEN y ASPEN: nutrición enteral. *Nutrición Clínica en Medicina* 2010;4(2): 66-79.
129. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2003;2(2): 39-42.
130. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006;25(2): 203-209.
131. Kawasaki N, Suzuki Y, Nakayoshi T, Hanyu N, Nakao M, Takeda A, Furukawa Y, Kashiwagi H. Early postoperative enteral nutrition is useful for recovering gastrointestinal motility and maintaining the nutritional status. *Surg Today* 2009;39(3): 225-230.
132. Akbarshahi H, Andersson B, Norden M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery--potential for improvement? *Dig Surg* 2008;25(3): 165-174.

133. de Luis DA, Aller R, Izaola O. Perioperative artificial nutrition. *An Med Interna* 2008;25(6): 297-300.
134. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29(2): 242-248.
135. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4): 378-386.
136. Ballesteros M, Vidal, A. Análisis crítico de las guías clínicas de ESPEN y ASPEN: nutrición parenteral. *Nutrición Clínica en Medicina* 2010;4(1): 1-16.
137. García-Caballero M, coordinador. Inmunonutrición. ¿Modula la nutrición la respuesta inmune?. Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga y Novartis Health Consumer S. A.; 2005.
138. Crabtree U. Inmunonutrición: segunda parte. *Revista Gastroenterología* 2010;12(3): 120-125.
139. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J* 2011;52(6): 892-897.
140. Heys SD, Ashkanani F. Glutamine. *Br J Surg* 1999;86(3): 289-290.
141. Duarte J, Díaz S, Vargas B, Rubio G, Fernández L, Lee V. Inmunonutrición: logros y promesas. *Medicina crítica y terapia intensiva* 2005;19(5-6): 183-193.
142. Uscátegui H. Inmunonutrición: enfoque en el paciente quirúrgico. *Rev Chilena de Cirugía* 2010;62(1): 87-92.
143. Sanz A, Celaya S, Fracia P, Gracia ML, Albero R. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr* 2004;51(4): 202-217.
144. Culebras-Fernández JM, de Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp* 2001;16(3): 67-77.
145. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27(12): 2799-2805.
146. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229(4): 467-477.
147. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286(8): 944-953.

148. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, Celaya S, Conejero R, Galbán C, García de Lorenzo A, Grau T, Mesejo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, Ordóñez J, Jiménez FJ. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22(3): 221-233.
149. Sacks GS, Genton L, Kudsk KA. Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(4): 300-305.
150. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, Wu X. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16 Suppl 1: 253-257.
151. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2010;98(1): 37-48.
152. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012;255(6): 1060-1068.
153. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(1): 53-69.
154. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Kulig J. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Nutr* 2011;30(3): 282-288.
155. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005;21(11-12): 1078-1086.
156. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock* 2000;14(3): 325-330.
157. Gómez C, Cantón A, Luengo LM, Fuster GO. Efficacy, cost-effectiveness, and effects on quality of life of nutritional supplementation. *Nutr Hosp* 2010;25(5): 781-792.
158. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N. Costs versus benefits of oral nutritional supplements. *Nutr Hosp* 2009;24(3): 251-259.



159. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137(2): 174-180.
160. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122(7): 1763-1770.
161. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition* 2005;21(6): 639-649.
162. Giger U, Buchler M, Farhadi J, Berger D, Husler J, Schneider H, Krahenbuhl S, Krahenbuhl L. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10): 2798-2806.
163. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surgical Oncology* 2012; 21(2): e87-e95.
164. Madrazo M. Efectividad de la inmunonutrición oral preoperatoria en paciente oncológico programado para cirugía mayor del tracto gastrointestinal. [Tesis doctoral]. Santander: Universidad de Cantabria; 2010.
165. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, nº 298, (14-12-1999).
166. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961;178: 261-266.
167. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9<sup>th</sup> ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co.; 1994. p. 253-256.
168. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1: 1-85.

169. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8): 646-649.
170. Edge SBB, Compton CC. Colon and rectum. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: NCCN; 2010.
171. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139(6): 846-852.
172. Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayucar A, Vidal O. Prevalence of malnutrition in medical and surgical wards of a university hospital. *Nutr Hosp* 2008;23(3): 263-267.
173. Butterworth CE. The skeleton in the hospital closet. 1974. *Nutrition* 1994;10(5): 435-441; discussion 435, 441.
174. Bistran BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 1974;230(6): 858-860.
175. Bistran BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976;235(15): 1567-1570.
176. Hill GL, Blackett RL, Pickford IR, Bradley JA. A survey of protein nutrition in patients with inflammatory bowel disease--a rational basis for nutritional therapy. *Br J Surg* 1977;64(12): 894-896.
177. Tanphaichitr V, Kulapongse S, Komindr S. Assessment of nutritional status in adult hospitalized patients. *Nutr Metab* 1980;24(1): 23-31.
178. Pettigrew RA. Identification and assessment of the malnourished patient. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2(4): 729-749.
179. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001;17(7-8): 573-580.
180. Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003;19(10): 823-825.
181. Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient? *Nutrition* 2006;22(4): 350-354.
182. Ulíbarri JL, Picón MJ, García E, Mancha A. Early detection and control of hospital malnutrition. *Nutr Hosp* 2002;17(3): 139-146.

183. Kondrup J, Sorensen JM. The magnitude of the problem of malnutrition in Europe. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2009;12: 1-14.
184. Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* 2009;26(3): 263-268.
185. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de las Penas R, García-Cabrera E, Luz M, Casado J, Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24(5): 801-814.
186. Mazure RA, Villalobos JL, Toval JA, Caffarena A, Scholz V, Villalobos JA. The assessment of the nutritional status in patients with a resectable digestive tumor. *Nutr Hosp* 2000;15(3): 93-96.
187. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93(3): 380-383.
188. Platek ME, Popp JV, Possinger CS, Denysschen CA, Horvath P, Brown JK. Comparison of the prevalence of malnutrition diagnosis in head and neck, gastrointestinal, and lung cancer patients by 3 classification methods. *Cancer Nurs* 2011;34(5): 410-416.
189. Wu GH, Liu ZH, Zheng LW, Quan YJ, Wu ZH. Prevalence of malnutrition in general surgical patients: evaluation of nutritional status and prognosis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005;43(11): 693-696.
190. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, Albalustri G, Haupt E. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52(12): 2281-2285.
191. Pérez A, Lobo G, Orduña R, Mellado C, Aguayo E, Ruiz MD. Desnutrición en pacientes hospitalizados: prevalencia e impacto económico. *Med Clin (Barc)* 2004;123(6): 201-206.
192. Tan YS, Nambiar R, Yo SL. Prevalence of protein calorie malnutrition in general surgical patients. *Ann Acad Med Singapore* 1992;21(3): 334-338.
193. Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, Louarn F, Bories PN. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence

of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004;23(4): 551-559.

194. Ramos M, Boléo-Tomé, C., Monteiro-Grillo, I., Camilo, M., Ravasco, P. The diversity of nutritional status in cancer: new insights. *The oncologist* 2010;15: 523-530.

195. Ulíbarri JL. La desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2003;18(3): 109-112.

196. Elia M, editor. The 'MUST' Report. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. [Monografía en Internet]. United Kingdom: BAPEN; 2003. [Acceso 29 enero 2012]. Disponible en [http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must\\_exec\\_sum.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_exec_sum.pdf).

197. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2011;97(1): 92-97.

198. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CM, 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.

199. Loser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(51-52): 911-917.

200. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative Immunonutrition in Surgical Cancer Patients: A summary of a decade of research. *World J Surg* 2014; 38(4):803-812.

201. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, Crowe JR, Iftikhar SY, Parsons SL, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin Nutr* 2006;25(5): 716-726.

202. Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2009;250(5): 684-690.

203. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten BB, Sakrak O, Salman B, Bostanci H. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(6): 515-520.
204. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, Kowalczyk T, Gach T, Pach R, Szczepanik AM. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg* 2008;248(2): 212-220.
205. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybinski P, Scislo L, Walewska E, Kubisz A, Szczepanik AM. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery--a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008;27(4): 504-512.
206. Satinsky I, Mittak M, Foltys A, Kretek J, Dostalík J. Comparison various types of artificial nutrition on postoperative complications after major surgery. *Rozhl Chir* 2005;84(3): 134-141.
207. Jiang XH, Li N, Zhu WM, Wu GH, Quan ZW, Li JS. Effects of postoperative immune-enhancing enteral nutrition on the immune system, inflammatory responses, and clinical outcome. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(6): 835-839.
208. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Kulig J. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Nutr* 2010;30(3): 282-288.
209. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2010;98(1): 37-48.
210. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012;21(2): e87-95.
211. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132(5): 805-814.
212. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5): 472-500.

213. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2): 187-196.
214. Pomposelli JJ, Gupta SK, Zacharoulis DC, Landa R, Miller A, Nanda R. Surgical complication outcome (SCOUT) score: a new method to evaluate quality of care in vascular surgery. *J Vasc Surg* 1997;25(6): 1007-1014; discussion 1014-1005.
215. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery* 1999;126(1): 66-75.
216. Veen MR, Lardenoye JW, Kastelein GW, Breslau PJ. Recording and classification of complications in a surgical practice. *Eur J Surg* 1999;165(5): 421-424; discussion 425.
217. Pillai SB, van Rij AM, Williams S, Thomson IA, Putterill MJ, Greig S. Complexity and risk-adjusted model for measuring surgical outcome. *Br J Surg* 1999;86(12): 1567-1572.
218. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111(5): 518-526.
219. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006;12(15): 2441-2444.
220. Mallol M, Sabate A, Kreisler E, Dalmau A, Camprubi I, Trenti L, Biondo S. Incidence of surgical wound infection in elective colorectal surgery and its relationship with preoperative factors. *Cir Esp* 2012;90(6): 376-381.
221. Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RL, Ochi S. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1977;186(3): 251-259.
222. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005;140(3): 278-283, discussion 284.

223. Mazeh H, Samet Y, Abu-Wasel B, Beglaibter N, Grinbaum R, Cohen T, Pinto M, Hamburger T, Freund HR, Nissan A. Application of a novel severity grading system for surgical complications after colorectal resection. *J Am Coll Surg* 2009;208(3): 355-361.
224. Rodríguez-Cuellar E, Ruiz P, Romero M, Landa JI, Roig JV, Ortiz H. Analysis of the quality of surgical treatment of colorectal cancer, in 2008. A national study. *Cir Esp* 2010;88(4): 238-246.
225. Drebin J, Mundy L. Surgical Wound Infection. En: Cameron J, editors. *Current Surgical Therapy*. St. Louis: Mosby, Inc.; 1998. p. 1078-1082.
226. Jung B, Pahlman L, Nystrom PO, Nilsson E. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg* 2007;94(6): 689-695.
227. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagenveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011;254(6): 868-875.
228. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5): 641-648.
229. Ciga MA, Ortiz H. editores. *Complicaciones postoperatorias y su manejo*. 2ª ed. Madrid: ARAN S.L.; 2012. p. 343-356.
230. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp* 2004;19(6): 325-332.
231. Gómez MB, García-Talavera NV, Sánchez C, Zomeno AI, Hernández MN, Gómez MJ, Parra P, González FM. Perioperative nutritional support in patients with colorectal neoplasms. *Nutr Hosp* 2010;25(5): 797-805.
232. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with

arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995;161(2): 115-122.

233. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009;33(9): 1815-1821.

234. Biondo S, Kreisler E, Fracalvieri D, Basany EE, Codina-Cazador A, Ortiz H. Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal Dis* 2011;14(3): e95-e102.

235. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Jr., Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981;305(14): 795-799.

236. Degrate L, Garancini M, Misani M, Poli S, Nobili C, Romano F, Giordano L, Motta V, Uggeri F. Right colon, left colon, and rectal surgeries are not similar for surgical site infection development. Analysis of 277 elective and urgent colorectal resections. *Int J Colorectal Dis* 2010;26(1): 61-69.

237. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334(19): 1209-1215.

238. Pryor KO, Fahey TJ, 3rd, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(1): 79-87.

239. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358(9285): 876-880.

240. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12(1): 37-43.

241. Masoomi H, Buchberg B, Dang P, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ. Outcomes of right vs. left colectomy for colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15(11): 2023-2028.

242. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. Adjuvant vs.



neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003;5(5): 406-415.

243. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999;230(4): 544-552; discussion 552-544.

244. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185(2): 105-113.

245. Kockerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA, Reck T, Konradt J, Bruch HP, Zornig C, Barlehner E, Kuthe A, Szinicz G, Richter HA, Hohenberger W. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Surg Endosc* 1999;13(7): 639-644.

246. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2010;35(1): 186-195.

247. Studley HO. Percentage of weight loss, a basis indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936;106: 458-460.

248. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207(3): 290-296.

249. Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(4): 402-407.

250. Brown SC, Abraham JS, Walsh S, Sykes PA. Risk factors and operative mortality in surgery for colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73(5): 269-272.

251. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26(6): 698-709.

252. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Nutritional assessment for cancer patient. *Nutr Hosp* 2012;27(2): 516-523.

253. Mrak K, Eberl T, Fritz J, Tschmelitsch J. Influence of body mass index on postoperative complications after rectal resection for carcinoma. *South Med J* 2012;105(10): 493-499.
254. Ballian N, Yamane B, Levenson G, Harms B, Heise CP, Foley EF, Kennedy GD. Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6): 1606-1613.
255. Park JW, Lim SW, Choi HS, Jeong SY, Oh JH, Lim SB. The impact of obesity on outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in Asians. *Surg Endosc* 2009;24(7): 1679-1685.
256. Thean K, Yo SL, Nambiar R, Lim PH, Tan IK. The use of serum transferrin in the evaluation of protein-calorie malnutrition in cancer patients. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17(1): 124-128.
257. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8): 1258-1264.
258. Kuzu MA, Terzioglu H, Genc V, Erkek AB, Ozban M, Sonyurek P, Elhan AH, Torun N. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World J Surg* 2006;30(3): 378-390.
259. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134(1): 36-42.
260. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, Phelan MA, Henderson WG, Daley J, Khuri SF. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43(1): 83-91.
261. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, van Obberghen E, Hebuterne X. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr* 2004;92(1): 105-111.
262. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(8): 1236-1239.

263. Leite JF, Antunes CF, Monteiro JC, Pereira BT. Value of nutritional parameters in the prediction of postoperative complications in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 1987;74(5): 426-429.
264. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, King BK. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(1): 1-9.
265. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-Akayamanee N. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World J Gastroenterol* 2008;14(8): 1248-1251.
266. de Oca J, Catalán A, Giraldez J. The value of plasma proteins in the postoperative follow-up of surgery on gastrointestinal tumors: the effect of nutritional support. *Nutr Hosp* 1992;7(2): 120-129.
267. Delgado-Rodríguez M, Medina-Cuadros M, Gómez-Ortega A, Martínez-Gallego G, Mariscal-Ortiz M, Martínez-González MA, Sillero-Arenas M. Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death, and length of hospital stay. *Arch Surg* 2002;137(7): 805-812.
268. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* 2006;36(12): 1063-1068.
269. Planas M, Álvarez J, García A, Celaya S, León M, García-Lorda P, Brosa M. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES study. *Nutr Hosp* 2010;25(6): 1020-1024.
270. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2: S39-50.
271. García-Caballero M, Calderón-Durán A. ¿Afecta el estado inmunológico al pronóstico clínico? Evidencias en cirugía. En: Inmunonutrición ¿Modula la nutrición la respuesta inmune?, García-Caballero M, coordinador. Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga y Novartis Health Consumer S. A.; 2005. p. 57-70.
272. Briones R, Miranda JM, Alonso A. ¿Cómo funciona la respuesta inmune?. ¿Hay diferencias entre las enfermedades quirúrgicas y no quirúrgicas?. En: Inmunonutrición

¿Modula la nutrición la respuesta inmune?, García-Caballero M, coordinador. Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga y Novartis Health Consumer S. A.; 2005. p. 15-32.

273. Muñoz M. ¿Puede objetivarse el efecto de la nutrición sobre la respuesta inmune?. ¿Cómo?. En: Inmunonutrición ¿Modula la nutrición la respuesta inmune?, García-Caballero M, coordinador. Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga y Novartis Health Consumer S. A.; 2005. p. 51-56.

274. De AK, Kodys KM, Pellegrini J, Yeh B, Furse RK, Bankey P, Miller-Graziano CL. Induction of global anergy rather than inhibitory Th2 lymphokines mediates posttrauma T cell immunodepression. *Clin Immunol* 2000;96(1): 52-66.

275. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(6): 475-484.

276. Oladimeji M, Grimshaw AD, Baum M, Patterson KG, Goldstone AH. Effect of surgery on monocyte function. *Br J Surg* 1982;69(3): 145-146.

277. Sin A, Castellanos E, Rodríguez M, Vázquez T, Jonhston N, Rojas A. Alteraciones del mecanismo de la fagocitosis en el paciente politraumatizado. *Rev Cubana Med Milit* 2000;29: 109-113.

278. Murakami S, Sakata H, Tsuji Y, Okubo K, Takahashi T, Kikuchi M, Hirayama R. Changes in the levels of serum-soluble interleukin-2 receptor after surgical stress. *Surg Today* 2003;33(8): 565-570.

279. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6(4): 298-305.

280. Sweeney JF, Rosemurgy AS, Wei S, Djeu JY. Impaired polymorphonuclear leukocyte anticandidal function in injured adults with elevated Candida antigen titers. *Arch Surg* 1993;128(1): 40-45; discussion 45-46.

281. Nelson CJ, Lysle DT. Severity, time, and beta-adrenergic receptor involvement in surgery-induced immune alterations. *J Surg Res* 1998;80(2): 115-122.

282. Takabayashi A, Kanai M, Kawai Y, Iwata S, Sasada T, Obama K, Taki Y. Change in mitochondrial membrane potential in peripheral blood lymphocytes, especially in natural killer cells, is a possible marker for surgical stress on the immune system. *World J Surg* 2003;27(6): 659-665.

283. Gunerhan Y, Koksall N, Sahin UY, Uzun MA, Eksioğlu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* 2009;15(4): 467-472.
284. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221(4): 327-338.
285. Walsh DS, Siritongtaworn P, Pattanapanyasat K, Thavichaigarn P, Kongcharoen P, Jiarakul N, Tongtawe P, Yongvanitchit K, Komoltri C, Dheeradhada C, Pearce FC, Wiesmann WP, Webster HK. Lymphocyte activation after non-thermal trauma. *Br J Surg* 2000;87(2): 223-230.
286. Marik PE, Flemmer M. Immunonutrition in the surgical patient. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(3): 336-342.
287. Tabata T, Hazama S, Yoshino S, Oka M. Th2 subset dominance among peripheral blood T lymphocytes in patients with digestive cancers. *Am J Surg* 1999;177(3): 203-208.
288. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996;119(3): 316-325.
289. McRitchie DI, Girotti MJ, Rotstein OD, Teodorczyk-Injeyan JA. Impaired antibody production in blunt trauma. Possible role for T cell dysfunction. *Arch Surg* 1990;125(1): 91-96.
290. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol* 1991;260(1 Pt 2): R167-171.
291. Ono S, Mochizuki H. Mechanism of immune suppression after surgical stress and host defense against infection. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2003;104(12): 822-827.
292. Kim JS, Hur H, Min BS, Lee KY, Chung HC, Kim NK. Inflammatory and tumor stimulating responses after laparoscopic sigmoidectomy. *Yonsei Med J* 2011;52(4): 635-642.
293. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KC. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg* 1995;82(4): 524-529.

294. Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Shinji S, Tajiri T. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(4): 507-516.
295. Bistran BR. Practical recommendations for immune-enhancing diets. *J Nutr* 2004;134(10 Suppl): 2868S-2872S; discussion 2895S.
296. Wichmann MW, Huttli TP, Winter H, Spelsberg F, Angele MK, Heiss MM, Jauch KW. Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study. *Arch Surg* 2005;140(7): 692-697.
297. Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17(10): 975-978.
298. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993;80(3): 289-297.
299. Weighardt H, Heidecke CD, Westerholt A, Emmanuilidis K, Maier S, Veit M, Gerauer K, Matevossian E, Ulm K, Siewert JR, Holzmann B. Impaired monocyte IL-12 production before surgery as a predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis. *Ann Surg* 2002;235(4): 560-567.
300. Miyazaki S, Akiyoshi T, Arinaga S, Koba F, Tsuji H. Depression of the generation of cell-mediated cytotoxicity after surgery. *Jpn J Surg* 1983;13(3): 191-195.
301. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* 2006;30(7): 1284-1289.
302. Liu JZ, Lan T, Zhang JS, Chen H, Wang GH, Yuan JL, Sun QS. Use of postoperative enteral immunonutrition in malnourished patients with gastrointestinal malignant tumor. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2011;14(10): 799-802.
303. Maruyama T, Mimura K, Izawa S, Shiba S, Watanabe M, Kawaguchi Y, Fujii H, Kono K. Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. *Nutrition* 2011;27(2): 146-152.
304. Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Miyazaki M. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated

immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010;148(3): 573-581.

305. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2001;7(3): 357-362.

306. Ates E, Yilmaz S, Erkasap S, Ihtiyar E, Kaya Y, Pehlivan T, Ustuner Z, Yasar B, Kiper H. Perioperative immunonutrition ameliorates the postoperative immune depression in patients with gastrointestinal system cancer (prospective clinical study in 42 patients). *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67(3): 250-254.

307. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, Di Carlo V. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997;132(11): 1222-1229; discussion 1229-1230.

308. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000;21(4): 344-351.

309. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition* 1998;14(11-12): 831-835.

310. Schilling J, Vranjes N, Fierz W, Joller H, Gyurech D, Ludwig E, Marathias K, Geroulanos S. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding: a randomized prospective comparison with standard enteral and low calorie/low fat i.v. solutions. *Nutrition* 1996;12(6): 423-429.

311. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis* 2010;13(5): 583-587.

312. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13): 4168-4177.

313. Korner H, Nielsen HJ, Soreide JA, Nedrebo BS, Soreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009;13(9): 1599-1606.

314. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S, Yamaguchi K, Katsuramaki T, Asai Y, Hirata K. Surgical influence on TH1/TH2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg* 2003;27(5): 522-528.
315. Aida TF, K; Suzuki, D; Shimizu, H; Yoshidome, H; Ohtsuka, M; Kato, A; Yoshitomi, H; Miyazaki, M. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2014;150: 124-133.
316. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000;19(6): 407-412.
317. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J, Windeler J, Neumann H, Zumtobel V. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of impact. *Crit Care Med* 1995;23(4): 652-659.
318. Engel JM, Menges T, Neuhauser C, Schaefer B, Hempelmann G. Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32(4): 234-239.
319. Sorensen D, McCarthy M, Baumgartner B, Demars S. Perioperative immunonutrition in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009;119(7): 1358-1364.
320. Chen DW, Wei Fei Z, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg* 2005;28(2): 121-124.
321. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, Mijares JM, Bihari D. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30(8): 1592-1604.
322. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4): 378-386.
323. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Severac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J Surg Oncol* 2012;10: 136.



324. Steiner C, Elixhauser A, Schnaier J. The healthcare cost and utilization project: an overview. *Eff Clin Pract* 2002;5(3): 143-151.
325. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Overview of the Nationwide Inpatient Sample (NIS). [Homepage on the Internet]. [Cited 2011 april 27]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>.
326. Febrer L, Iglesias C, Mercadal J, Ribera M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel* 2005;20(4): 172-176.
327. NICE (National Institute for Clinical Excellence). [Homepage on the Internet]. [Cited 2011 april 11]. Available from: <http://www.guidance.nice.org.uk/>.
328. Stratton R, Russell C, Green C, Pan F, Elia M, editor. The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults. [Monografía en Internet]. United Kingdom: BAPEN. Advancing Clinical Nutrition. [Cited 2012 january 25]. Available from: [http://www.bapen.org.uk/pdfs/health\\_econ\\_exec\\_sum.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/health_econ_exec_sum.pdf).
329. Russell CA. The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. . *Clin Nutr* 2007;Suppl 1: 25-32.
330. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BN, Shedda S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(8): 802-807.
331. Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Watanabe T. Impact of chronic kidney disease on outcomes of surgical resection for primary colorectal cancer: a retrospective cohort review. *Dis Colon Rectum* 2012;55(9): 948-956.
332. Declaración de Helsinki. [Monografía en Internet]. [Acceso 10 febrero 2010]. Disponible en: [http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/declaracion\\_helsinki.pdf](http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/declaracion_helsinki.pdf).
333. Ministerio Sanidad y Consumo. Normativa estudios clínicos [Acceso 18 marzo 2010]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/legislacion/leyes/indice/titulo03.htm>.

