

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas

y Quirúrgicas



**EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-
MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN
PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN
UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

DÑA. LETICIA SORIANO IRIGARAY

DIRIGIDA POR:

Director: Dr. Antonio Arroyo Sebastián

Co-director: Dr. Pedro Moya Forcén

San Juan de Alicante, 2019



ISBN 978-84-09-18785-0

Editorial: Hospital General Universitario de Elche
Año: 2020

La tesis “ EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL” realizada por D.^a Leticia Soriano Irigaray se presenta en formato convencional y como indicio de calidad se presenta con un trabajo previamente publicado :

*Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, Brugiotti C, Miranda E, Arroyo A. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(21):e3704.*

D. Antonio Arroyo Sebastián, director, D. Pedro José Moya Forcén, co-director, de la tesis doctoral titulada “EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL”

CERTIFICAN:

Que D.^a Leticia Soriano Irigaray ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a 25 de octubre de dos mil diecinueve.

Fdo. Don Antonio Arroyo Sebastián

Director de tesis

Fdo. Don Pedro José Moya Forcén

Co-director de tesis



D. Félix Gutiérrez Rodero, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL” realizado por D.^a Leticia Soriano Irigaray, bajo la dirección del Dr. D. Antonio Arroyo Sebastián y la co-dirección del Dr. D. Don Pedro José Moya Forcén.

De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a 25 de octubre de dos mil diecinueve.

Firmado: Prof. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Dedicado especialmente a mis padres, Francisco y Lucia, y a mis hermanos.



AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar, agradecer a mis directores Antonio y Pedro por darme la oportunidad de realizar la tesis doctoral. Este trabajo nunca habría salido adelante sin su ayuda. Así que desde aquí, quiero agradecerles no sólo la cantidad de su ayuda, sino también por la calidad de ésta. Sus comentarios y análisis siempre han sido acertados y críticos. Siempre ha sido, es y será un lujo trabajar con vosotros.
- Al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche, por acogerme para este proyecto y darme todo su apoyo.
- Al Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Elche, por formarme como profesional y por su compañerismo día a día.
- A Andrés, por hacerme crecer tanto a nivel profesional como personal, sin duda un ejemplo a seguir.
- A mis padres, Francisco y Lucia, porque a ellos les debo lo que soy. Agradecer su comprensión y ayuda en momentos malos y menos malos. Me han enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios y mi perseverancia.
- A mis hermanos, Francisco José y Lucia, por estar siempre a mi lado.



ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE	13
ÍNDICE DE FIGURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ABREVIATURAS	23
RESUMEN	25
INTRODUCCIÓN	33
A. GENERALIDADES	33
B. CONCEPTOS CLÁSICOS EN CIRUGÍA COLORRECTAL	39
B.1 CIRUGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	39
B.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA	40
C. REHABILITACIÓN MULTIMODAL O FAST-TRACK	43
C.1 OPTIMIZACIÓN PREOPERATORIA	48
C.2 PREOPERATORIO INMEDIATO	55
C.3 INTRAOPERATORIO	57
C.4 POSTOPERATORIO	69
D. COMPLICACIONES	71
D.1. INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA	71
D.2 FUGA ANASTOMÓTICA	75
E. DESNUTRICIÓN	77
E.1 CONCEPTO Y PREVALENCIA. CLASIFICACIÓN	77
E.2 CAUSAS Y CONSECUENCIAS	80
E.3. EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL	85
E.4. ABORDAJE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO	93
E.5 INMUNONUTRICIÓN	94
JUSTIFICACIÓN	107
HIPÓTESIS	111
OBJETIVOS	115

OBJETIVO PRINCIPAL	115
OBJETIVOS SECUNDARIOS	115
MATERIAL Y MÉTODO	119
DISEÑO DEL ESTUDIO	119
ÁMBITO DEL ESTUDIO	119
MUESTRA DEL ESTUDIO	119
ALEATORIZACIÓN	120
RECOGIDA DE DATOS	120
1. Variables relacionadas con el paciente	120
2. Variables relacionadas con la patología	121
3. Variables relacionadas con la inmunonutrición preoperatoria	121
4. Variables relacionadas con el estado nutricional preoperatorio (consulta)	121
5. Otras variables analíticas analizadas (consulta)	121
6. Variables relacionadas con el manejo preoperatorio inmediato (primer día ingreso)	121
7. Relacionadas con el procedimiento quirúrgico	121
8. Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio	122
9. Relacionadas con la variable principal	122
10. Otras	122
SUJETOS DE ESTUDIO	122
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	123
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	123
CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO	124
PROTOCOLO DEL ESTUDIO	125
1. SOPORTE NUTRICIONAL	125
2. EVALUACIÓN DE LA ADHESIÓN DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO	126
3. VALORACIÓN NUTRICIONAL	126
4. PROTOCOLO REHABILITACIÓN MULTIMODAL	127
5. CIRUGÍA	127
6. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO	127
7. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO	128

8. DETERMINACIONES ANALÍTICAS	129
9. CRONOGRAMA	130
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	131
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	131
ASPECTOS ÉTICOS	132
FINANCIACIÓN	132
RESULTADOS	135
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	135
RESULTADOS TRAS 7 DÍAS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL PREOPERATORIA	136
CIRUGÍA, TRATAMIENTO POSTOPERATORIO Y SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL POSTOPERATORIA	141
CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL PROTOCOLO Y SUS TASAS DE CUMPLIMIENTO	141
CUMPLIMIENTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON NUTRICIÓN ENTERAL Y TOLERANCIA EN EL POSTOPERATORIO	142
ESTANCIA HOSPITALARIA Y TASA DE READMISIÓN	144
MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA	144
PARÁMETROS NUTRICIONALES POSTOPERATORIOS	146
PARÁMETROS ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS	146
DISCUSIÓN	151
CONCLUSIONES	163
BIBLIOGRAFÍA	165
ANEXOS	193
ANEXO II. COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL	196
ANEXO III. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	197
ANEXO IV. PROTOCOLO FAST-TRACK	205
ANEXO V. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	207
ANEXO VI. CONSENTIMIENTO INFORMADO	209

ANEXO VII. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PREOPERATORIAS	211
ANEXO VIII. DIARIO DE ADHESIÓN AL TRATAMIENTO	213
ANEXO IX. FINANCIACIÓN	214
ANEXO X. PUBLICACIONES	215



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. INCIDENCIA ESTIMADA DE TUMORES EN LA POBLACIÓN MUNDIAL PARA EL AÑO 2012	33
FIGURA 2. INCIDENCIA ESTIMADA DE TUMORES MÁS FRECUENTES A NIVEL MUNDIAL EN EL AÑO 2012	34
FIGURA 3. INCIDENCIA ESTIMADA DE TUMORES EN ESPAÑA EN EL AÑO 2015	35
FIGURA 4. MORTALIDAD ESTIMADA POR TIPO DE TUMOR EN ESPAÑA	36
FIGURA 5. HEMICOLECTOMÍA DERECHA POR CÁNCER EN EL COLON ASCENDENTE	41
FIGURA 6. HEMICOLECTOMÍA DERECHA AMPLIADA POR CÁNCER DE COLON	41
FIGURA 7. HEMICOLECTOMÍA IZQUIERDA CON ANASTOMOSIS COLORRECTAL	42
FIGURA 8. SIGMOIDECTOMIA Y ANASTOMOSIS COLORRECTAL	42
FIGURA 9. OPERACIÓN DE HARTMANN	43
FIGURA 10. COLECTOMÍA SUBTOTAL CON ANASTOMOSIS ILEOANAL, RESERVORIO EN “J” E ILEOSTOMÍA DE PROTECCIÓN	43
FIGURA 11. ASPECTOS CLAVES DE LOS PRM	46
FIGURA 12. BENEFICIOS ASOCIADOS A LOS PRM	47
FIGURA 13. ALGORITMO DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL	51
FIGURA 14. ALGORITMO DE FLUIDOTERAPIA GUIADA POR OBJETIVOS	63
FIGURA 15. NUTRITIONAL RISK SCREENING-2002 (NRS-2002)	92
FIGURA 16. ESQUEMA DE CIRCUITO DE INTEGRACIÓN ENTRE LA INMUNIDAD INTESTINAL Y LA INMUNIDAD SISTÉMICA	95
FIGURA 17. DIAGRAMA CONSORT	137



ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. INCIDENCIA POR TUMORES EN ESPAÑA	34
TABLA 2. FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MORBILIDAD POSTQUIRÚRGICA	45
TABLA 3. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE NVPO EN PACIENTES SEGÚN RIESGO	61
TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE ISQ RELACIONADOS CON EL PACIENTE	73
TABLA 5. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA	74
TABLA 6. FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA FUGA ANASTOMÓTICA EN LA CIRUGÍA CCR	76
TABLA 7. CAUSAS DE DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA	82
TABLA 8. CAUSAS DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	82
TABLA 9. MECANISMOS Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA DESNUTRICIÓN	85
TABLA 10. EVALUACIÓN ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	87
TABLA 11. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO	129
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS Y PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO EN AMBOS GRUPOS	139
TABLA 13. PARÁMETROS ANALÍTICOS Y NUTRICIONALES	141
TABLA 14. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO ERAS EN AMBOS GRUPOS	143
TABLA 15. COMPLICACIONES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN CLAVIEN-DINDO	146
TABLA 16. COMPLICACIONES	148



ABREVIATURAS

ACTH:	Hormona Adrenocorticotropa
ACM:	Arteria cólica media
ADN:	Ácido DesoxirriboNucleico
AINEs:	Antiinflamatorios no esteroideos
ARN:	Ácido RiboNucleico
ASA:	<i>American Society of Anesthesiology</i>
ASPEN:	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
ATP:	Adenosín Trifosfato
BN:	Balance Nitrogenado
BNM:	Bloqueo neuromuscular
CPA:	Celula presentadora de Antígenos
CCR:	Cáncer colorrectal
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGD:	Cirugía General y del Aparato Digestivo
cm:	Centímetro
cols.:	Colaboradores
CVC:	Catéter venoso central
dl:	Decilitro
DM:	<i>Diabetes Mellitus</i>
ECAs:	Ensayos clínicos aleatorizados
ECG:	Electrocardiograma
EPA:	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERAS:	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
ESPEN:	<i>European Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
EtCO₂:	Fracción end tidal de CO ₂
ETM:	Exéresis Total del Mesorrecto
EVA:	Escala analógica visual
FA:	Fibrilación Auricular
FGO:	Fluidoterapia guiada por objetivos
FiO₂:	Fracción inspirada de oxígeno
FR:	Factor de riesgo
GALT:	Tejido linfático asociado al intestino
GERM:	Grupo Español Rehabilitación Multimodal

IgA:	Inmunoglobulina A
IGF-1:	Factor de Crecimiento tipo Insulínico-1
IMC:	Índice de Masa Corporal
ISQ:	Infección del sitio quirúrgico
kg:	kilogramo
l:	litro
LHRH:	Hormona liberadora de Gonadotropina
m:	metro
µg:	microgramo
µl:	microlitro
NK:	<i>Natural Killer</i>
NRI:	Nutrition risk index
NRS:	Nutrition risk screening
NVPO:	Nauseas y vómitos postoperatorios
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PCR:	Proteína C Reactiva
PREDyCES:	PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en ESpaña
PRM:	Programa rehabilitación multimodal
PRI:	Programa recuperación intensificada
RAB:	Resección Anterior Baja
RBP:	<i>Retinol Binding Protein</i>
RHMM:	Rehabilitación multimodal
RI:	Recuperación intensificada
RICA:	Recuperación intensificada en cirugía abdominal
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
SNG:	Sonda nasogástrica
TEJ:	Tejido
TOF:	<i>“Train of four”</i> (Tren de cuatro)
TVP:	Trombosis Venosa Profunda
UPP:	Úlceras por presión
VS:	Volumen sistólico
VSG:	Valoración Subjetiva Global
VSG-GP:	Valoración Subjetiva Global generada por el paciente
VVS:	Variación del volumen sistólico



RESUMEN

RESUMEN

ANTECEDENTES: A pesar del avance en los últimos años en el manejo del paciente quirúrgico con cáncer colorrectal las complicaciones infecciosas postoperatorias siguen siendo frecuentes. El uso de suplementación enteral enriquecida con inmunonutrientes ha sido introducido recientemente dentro de la práctica clínica. Los potenciales beneficios de la combinación del uso de inmunonutrición dentro de un programa de rehabilitación multimodal son desconocidos hasta el momento.

OBJETIVO: Comparar el uso de nutrición enteral con inmunonutrientes frente a una dieta estándar hiperprotéica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado con dos grupos de tratamiento paralelos aleatorizados a recibir nutrición enteral enriquecida con inmunonutrientes en comparación con el suplemento control, nutrición enteral hiperprotéica, durante 7 días antes de la cirugía y 5 días durante el postoperatorio.

RESULTADOS: Se aleatorizaron un total de 264 pacientes. Al inicio del estudio ambos grupos fueron comparables tanto en edad, sexo, riesgo quirúrgico, comorbilidades y parámetros analíticos y nutricionales. La mediana de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 5 días sin diferencias entre ambos grupos. Se observó una reducción en el número total de complicaciones en el grupo que recibió inmunonutrición frente al grupo control, fundamentalmente debido a una disminución de las complicaciones infecciosas en el grupo de estudio (23.8% vs 10.7%, $p = 0.0007$). Respecto a las complicaciones infecciosas se encontraron diferencias significativas en la tasa de infección de la herida entre ambos grupos (16.4% vs 5.7%, $p = 0.0008$). Otras complicaciones infecciosas

analizadas fueron menores en el grupo que recibió inmunonutrición frente al grupo control pero sin diferencias significativas.

CONCLUSIÓN: La inclusión de suplementos nutricionales enriquecidos con inmunonutrientes dentro de un programa de rehabilitación multimodal reduce la tasa de complicaciones de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal.

El ensayo clínico se encuentra registrado en ClinicalTrial.gov: NCT0239396.



ABSTRACT

BACKGROUND: Despite progress in recent years in the surgical management of patients with colorectal cancer, postoperative complications are frequent. Nutritional supplements enriched with immunonutrients have recently been introduced into clinical practice. However, the extent to which the combination of ERAS protocols and immunonutrition benefits patients undergoing colorectal cancer surgery is unknown.

PURPOSE: To compare immunonutrition versus standard high calorie nutrition in patients undergoing elective colorectal resection within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program.

MATERIAL AND METHOD: The SONVI study is a prospective, multicenter, randomized trial with 2 parallel treatment groups receiving either the study product (an immune-enhancing feed) or the control supplement (a hypernitrogenous supplement) for 7 days before colorectal resection and 5 days postoperatively.

RESULTS: A total of 264 patients were randomized. At baseline, both groups were comparable in regard to age, sex, surgical risk, comorbidity, and analytical and nutritional parameters. The median length of the post-operative hospital stay was 5 days with no differences between the groups. A decrease in the total number of complications was observed in the immunonutrition group compared with the control group, primarily due to a significant decrease in infectious complications (23.8% vs 10.7%, $P = 0.0007$). Of the infectious complications, wound infection differed significantly between the groups (16.4% vs 5.7%, $P = 0.0008$). Other infectious complications were lower in the immunonutrition group but were not statistically significantly different.

CONCLUSION: The implementation of ERAS protocols including immunonutrient-enriched supplements reduces the complications of patients undergoing colorectal resection.

This study has been registered in the NCT register as NCT02393976.





UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A. GENERALIDADES

CÁNCER COLORRECTAL

Epidemiología y factores etio-patogénicos

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, OMS, Figura 1). Las estimaciones disponibles a nivel de población sugieren que el número de casos nuevos aumente en los próximos veinte años a 22 millones de casos nuevos al año¹.



Figura 1. "Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el año 2012"¹

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes actualmente en los países industrializados, con una elevada incidencia (1.360.602 casos/año), prevalencia y mortalidad mundial (609.051 fallecimientos/año) (Figura 2).



Figura 2. “Incidencia estimada de tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012”¹

A nivel mundial el CCR es el tercer tumor más frecuente en el mundo y la cuarta causa de fallecimiento por cáncer¹, 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^{2,7} (Tabla 1). Las áreas geográficas con mayor incidencia son Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Canadá y Europa, cuyas cifras prácticamente duplican las observadas en países asiáticos, excepto Japón y América del Sur.

En los próximos decenios se estima que la incidencia aumentará un 80%, hasta superar los 2.200.000 casos anuales, con un incremento subsecuente de mortalidad^{1, 3}.

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Colon	Pulmón	Mama
2º	Próstata	Próstata	Colorrectal
3º	Pulmón	Colorrectal	Pulmón
4º	Mama	Estómago	Cérvix
5º	Vejiga	Hígado	Estómago

Tabla 1. “Incidencia por tumores en España. Las Cifras del Cáncer en España 2014-SEOM”^{1,2,7}

La incidencia del cáncer en España en 2015 fue de 247.771 casos (148.827 en varones y 98.944 en mujeres), con una tasa estandarizada por edad de 247,7 casos por 100.000 habitantes por año. La incidencia de CCR en España en 2015 fue de 41.441 casos diagnosticados en ambos sexos⁴ (Figura 3).



Figura 3. "Incidencia estimada de tumores en España en el año 2015. Las Cifras del Cáncer en España 2014-SEOM"⁴

En España, la supervivencia de los pacientes con cáncer es similar a la del resto de países de nuestro entorno situándose en España en un 53 % a los 5 años. Se estima que la mortalidad por cáncer para el año 2014 en España fue de 106.039 fallecimientos (65.019 casos en hombres y 41.020 en mujeres). Los cánceres responsables del mayor número de fallecimientos en 2014 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.220 muertes) y el CCR (15.449 muertes), seguidos del cáncer de páncreas (6.278 casos), cáncer de mama (6.213 muertes) y de próstata (5.855 muertes), siendo por tanto, la segunda causa de muerte por cáncer cuando analizamos de forma conjunta los casos surgidos en ambos sexos⁴⁻⁷ (Figura 4).



Figura 4. "Mortalidad estimada por tipo de tumor en España. Las Cifras del Cáncer en España 2014-SEOM"⁴⁻⁷

Si analizamos la situación del CCR en Europa, los datos son similares a España. En Europa se diagnosticaron en el año 2008, 3.200.000 casos nuevos de cáncer y fallecieron un total de 1.700.000 personas por la enfermedad. En conjunto, el CCR fue el tumor más frecuente con un total de 436.000 casos, lo cual representa el 13,6% de todos los tumores, seguido del cáncer de mama (13,1%), cáncer de pulmón (12,2%) y cáncer de próstata (11,9%). Si nos miramos los datos de mortalidad, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en Europa (212.000 casos), por detrás del cáncer de pulmón (342.000 casos), y muy por delante del cáncer de mama (129.000) y cáncer gástrico (117.000)⁸⁻¹⁰.

Si no se instauran medidas de detección precoz, se estima que, en los próximos años, 1 de cada 20 hombres y una de cada 30 mujeres presentarán CCR antes de los 75 años¹¹. Los motivos que pueden explicar esta tendencia ascendente en el número de casos son los hábitos dietéticos y el estilo de vida, así como la mayor longevidad de la población y el reciente desarrollo de mejores técnicas diagnósticas.

La mayoría de los casos de CCR se desarrollan a partir de un pólipo, tumoración o protuberancia circunscrita visible macroscópicamente que se proyecta en la superficie de una mucosa. Las guías clínicas más recientes han introducido el concepto de adenoma avanzado para definir lesiones con alto potencial de malignidad. A pesar de que la

mayoría de los pólipos no progresan a cáncer, se estima que menos del 5% lo harán, más del 80-90% de los CCR posiblemente han pasado por esta fase en algún momento de su desarrollo¹².

Dentro de los adenomas, se distinguen entre los de bajo riesgo y los de alto riesgo, en función de la probabilidad de progresión a cáncer. Los factores que condicionan este riesgo de progresión son el número de pólipos (aumentado cuando son 3 o más), el tamaño (mayor cuando es superior a 1 cm), y la presencia de componente veloso o displasia de alto grado (características microscópicas evaluadas por el patólogo tras la resección del pólipo, y cuya presencia se asocia a un incremento de riesgo de progresión a cáncer).

Puesto que es difícil distinguir entre los diferentes tipos de pólipos desde el punto de vista macroscópico, es decir, a partir de la imagen que proporciona la colonoscopia, se recomienda la extirpación de todos los pólipos para su posterior estudio anatomopatológico. Una excepción a esta norma pueden ser los pólipos cuyo tamaño sea de escasos milímetros detectados en el recto, ya que su potencial de degeneración es nulo¹². El tiempo estimado hasta que se produce la progresión que conlleva a la aparición de cáncer, pasando por la etapa de pólipo, es de más de 10 años. Existen algunas circunstancias en las que esta progresión puede ser más rápida, como por ejemplo en determinadas formas hereditarias de cáncer colorrectal (síndrome de Lynch).

En España, la evolución temporal de este cáncer ha sido de un aumento constante, sobre todo en los hombres. Así, en el cáncer de colon, las tasas estimadas de incidencia ajustadas a la población estándar europea pasaron del quinquenio 1993-1997 al 2003-2007 de 31,3 por 100.000 a 42,1 por 100.000 en hombres (incremento del 35%) y de 22,6 por 100.000 a 25,1 por 100.000 en mujeres (incremento del 11%). El cribado sistemático no puede ser la causa de este aumento. Aunque actualmente los programas ya están más extendidos, los primeros programas piloto poblacionales se iniciaron el año 2000 en

Cataluña y el 2006 en la Comunidad Valenciana y Murcia. Así pues, el aumento de la incidencia de CCR tiene que ser debido básicamente a la influencia de los factores de riesgo.

Como en la mayoría de los cánceres, la edad es el principal factor de riesgo no modificable de cáncer de colon y recto. Más del 90% de casos son diagnosticados en personas mayores de 50 años. En las personas con predisposición genética o enfermedades de base como la enfermedad inflamatoria intestinal también se observa un aumento de riesgo para el cáncer de colon y recto. Existe un riesgo aumentado en las personas con enfermedades hereditarias como la Poliposis Colónica Familiar o el Síndrome de Lynch, pero la gran mayoría de cánceres a nivel de colon o rectos, más del 90% de los casos, son esporádicos¹³.

Gran número de estudios han identificado diversos factores de riesgo y de protección de esta neoplasia, y que los cambios en la exposición a estos factores disminuyen su incidencia y mortalidad. Entre estos factores está el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la ingesta de carnes rojas y procesadas, el déficit de ácido fólico y su interacción con el consumo de alcohol, el sedentarismo, el sobrepeso y la hiperglucemia, todas ellas exposiciones potencialmente modificables. De hecho, se ha verificado que el potencial de prevención primaria de este tumor modificando las exposiciones citadas es uno de los más importantes, ya que reduce su incidencia en un 71%^{14,15}.

En cuanto a los factores de riesgo modificables, uno de los más importantes es el consumo de carne roja y procesada, o de carne muy hecha o cocinada en contacto directo con el fuego. En sentido opuesto, la ingesta de alimentos ricos en fibra, como fruta y vegetales, así como el consumo de lácteos o micronutrientes como folatos, calcio y vitamina D, son protectores para este tipo de cáncer¹³. Se estima que un 70% de los

cánceres colorrectales son evitables sólo con medidas dietéticas y nutricionales¹⁶. Otro de los factores de riesgo que afecta a ambos sexos es la obesidad, sobre todo la obesidad abdominal. Por el contrario, la práctica de ejercicio y actividad física han demostrado su papel como factores protectores frente al CCR. También, se ha demostrado el papel del alcohol como factor de riesgo en consumos superiores a 100 gramos a la semana¹⁷.

B. CONCEPTOS CLÁSICOS EN CIRUGÍA COLORRECTAL

B.1 CIRUGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El tratamiento curativo disponible para el cáncer colorrectal es la resección quirúrgica del tumor. El objetivo quirúrgico frente al adenocarcinoma de colorrectal es la extirpación del cáncer primario con bordes adecuados, linfadenectomía regional y el restablecimiento de la continuidad del tubo digestivo mediante anastomosis. El grado de resección depende de la ubicación del colon, su perfusión sanguínea y su drenaje linfático, así como la presencia o la ausencia de propagación directa a los órganos vecinos¹⁸.

La escisión del tumor es el tratamiento primario para los casos nuevos de cáncer colorrectal potencialmente curables (80%). En los casos demasiado avanzados para conseguir una curación (20%) se puede recurrir también a la cirugía con fines paliativos o quimioterapia, con la intención de aumentar su supervivencia o mejorar la calidad de vida del paciente¹⁹.

El procedimiento quirúrgico tradicional del CCR se realizaba mediante resección abierta, utilizando la técnica de laparotomía para conseguir la resección del tumor primario con unos márgenes de resección suficientes y una linfadenectomía adecuada.

Las técnicas resectivas clásicas que aún siguen vigentes, siempre dependiendo de la localización o asentamiento del tumor en un tramo concreto del intestino grueso,

suplencia vascular y drenaje linfático, son principalmente: hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja y amputación abdominoperineal o técnica de Miles, restaurando el tránsito intestinal mediante la realización de una anastomosis en todas menos en la última técnica²¹⁻²⁴.

La cirugía laparoscópica colorrectal comenzó a desarrollarse casi al mismo tiempo que la colecistectomía, y antes que otros desarrollos de cirugía laparoscópica avanzada: la primera publicación es de 1991²⁵. Debe entenderse como una nueva vía de abordaje en el tratamiento quirúrgico de los tumores colorrectales, que no ha de cambiar en nada los principios y fundamentos de las maniobras quirúrgicas tradicionales en sí. Esta técnica quirúrgica consiste en un acceso a la cavidad abdominal mediante varias incisiones de pequeño tamaño a través de las cuales se crean entradas espaciales por las que se inserta el material óptico y quirúrgico necesario para llevar a cabo el procedimiento. Los instrumentos ópticos están conectados a una cámara de video de alta resolución fuera de la cavidad abdominal, y una pantalla muestra al cirujano imágenes en tiempo real²⁴.

Existen estudios publicados donde se demuestra que el abordaje laparoscópico es oncológicamente seguro y al menos equivalente a la cirugía abierta convencional²⁶⁻²⁸. Además, esta técnica disminuye el dolor postoperatorio, íleo paralítico y la pérdida hemática, lo cual, repercute en una menor estancia hospitalaria y una incorporación más rápida a la vida normal del paciente^{21, 22}.

B.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Desde un punto de vista anatómico se distinguen distintos segmentos que reciben el nombre de ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma y recto, desde su tramo más proximal (es decir, más cercano al intestino delgado) al más distal (más cercano al ano)¹².

B.2.1 CÁNCER DE COLON

B.2.1.1 HEMICOLECTOMIA DERECHA

Cuando las lesiones afectan al ciego, colon ascendente y flexura hepática, la técnica preferida es la hemicolectomía derecha (Figura 5). Para ello, hay que extirpar el segmento intestinal que va desde los 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

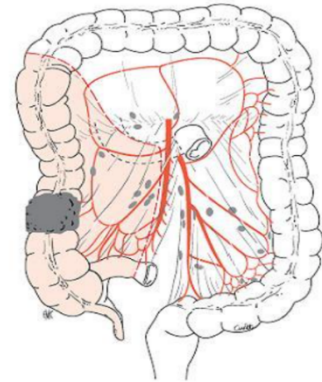


Figura 5. "Hemicolectomía derecha por cáncer en el colon ascendente"²²

mesentérica superior, y finalmente la rama derecha de la arteria cólica media (ACM) a nivel del ángulo hepático²². Se construye una anastomosis entre el íleon terminal y el colon transverso.

B.2.1.2 HEMICOLECTOMIA DERECHA AMPLIADA

La hemicolectomía derecha ampliada representa la intervención más idónea en la mayoría de las lesiones del colon transverso y consiste 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 proximal²² (Figura 6).

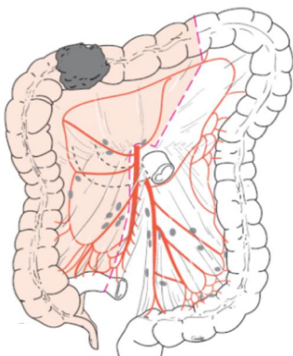


Figura 6. "Hemicolectomía derecha ampliada por cáncer de colon"²²

La hemicolectomía izquierda (Figura 7), resección desde la flexura esplénica hasta la unión rectosigmoidea. 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 sacro²².

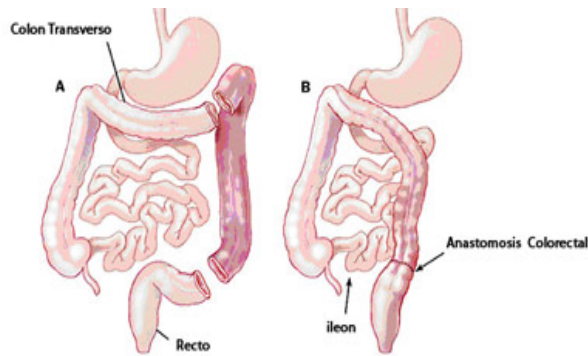


Figura 7. "Hemicolectomía izquierda (A) con anastomosis colorrectal (B)"²²

B.2.1.4 SIGMOIDECTOMÍA

Se procede a ligar 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 8)²¹.

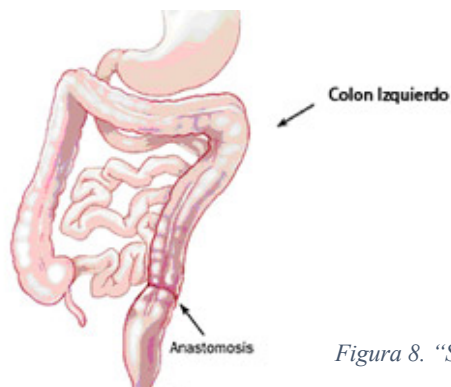


Figura 8. "Sigmoidectomia y anastomosis colorrectal"²¹

B.2.2 CÁNCER DE RECTO

Las opciones de tratamiento quirúrgico del cáncer de recto incluyen: la resección anterior baja, la exéresis total del mesorrecto, operación de Hartmann y la amputación abdominoperineal o técnica de Miles²².

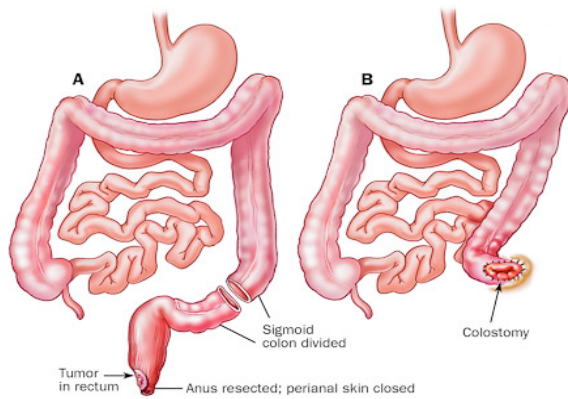


Figura 9. "Operación de Hartmann"²²

La operación de Hartmann (Figura 9) 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 periné²¹.

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 10)²².

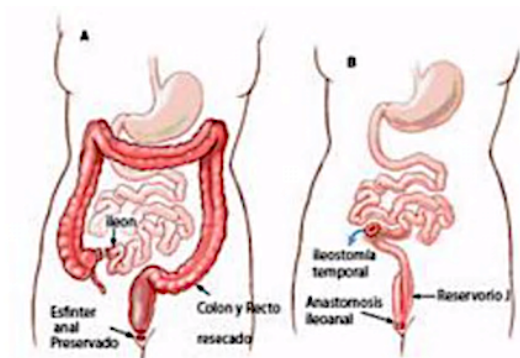


Figura 10. "Colectomía subtotal con anastomosis ileoanal, reservorio en "J" e ileostomía de protección"²²

El tratamiento perioperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía electiva colorrectal está en constante evolución. La cirugía en el CCR conllevaba tradicionalmente a una estancia prolongada, usualmente nunca menor a una semana y en general una media de 12-14 días²⁹. Esta larga estancia se debía en muchas ocasiones a problemas de

morbilidad asociados al propio protocolo clásico de cuidado post-operatorio, poco modificado desde hace décadas y que apenas contemplaba los avances en el manejo perioperatorio de estos pacientes. El objetivo era esperar a la recuperación y normalización de las funciones fisiológicas alteradas por la agresión quirúrgica y anestésica. Los procedimientos “tradicionales” perioperatorios como el ayuno preoperatorio prolongado, la preparación mecánica del colon (PMC), el uso de sonda nasogástrica (SNG), el uso de morfínicos para el dolor, la fluidoterapia intraoperatoria no restrictiva, el encamamiento prolongado, entre otros, se están abandonando, al demostrarse una mayor morbilidad postoperatoria con gran incremento de la estancia y gasto hospitalario cuando se realizan estos procedimientos tradicionales (Tabla 2)²⁹.

Con esta idea, el Profesor Kehlet en el año 2001 propuso una serie de medidas con el objetivo de mejorar la rehabilitación tras la cirugía mayor colorrectal encaminadas a disminuir el estrés secundario a la agresión quirúrgica y conseguir una mejor y más pronta recuperación del paciente, recogidas en su programa de rehabilitación multimodal (RHMM) o *Fast-Track*³⁰. Este programa engloba la combinación de estrategias preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias basadas en la evidencia científica, que trabajan sinérgicamente para mejorar la recuperación funcional de los pacientes tras la cirugía, minimizando la inevitable respuesta al estrés quirúrgico que supone a estos pacientes la intervención quirúrgica.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MORBILIDAD POSTQUIRÚRGICA
Respuesta al estrés y disfunción de órganos y sistemas
Dolor
Náuseas y vómitos
Íleo
Fatiga
Hipoxemia
Alteraciones del sueño
Inmovilización
Ayuno
Sondas y drenajes

Tabla 2. "Factores que contribuyen a la morbilidad postquirúrgica"²⁹

Los métodos utilizados incluyen anestesia epidural o regional alta, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y unos cuidados postoperatorios agresivos, incluidas la restricción en la fluidoterapia, la mejora del control del dolor y de las náuseas postoperatorios, la nutrición enteral (oral) temprana y la movilización temprana. La combinación de estos procedimientos reduce la respuesta al estrés y la disfunción orgánica post-quirúrgicas, y acorta por lo tanto el tiempo necesario para la recuperación completa de los pacientes.

Las ventajas de estos protocolos de RHMM han sido repetidamente demostradas en un buen número de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y metaanálisis. En este sentido en el año 2007, se constituyó en nuestro país el Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM), que tiene entre sus objetivos fundacionales está la difusión

implantación y mantenimiento de los programas de RHMM en las diferentes áreas de la cirugía.

Diferentes autores han demostrado que una vez establecido, los resultados son lo suficientemente significativos, por lo que respecta a la reducción de la estancia media y del gasto global por paciente como para recomendar la implantación generalizada un programa de RHMM para los pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Los aspectos clave de los programas de rehabilitación multimodal se pueden ver en la figura 11^{31,32}. En algunas guías de práctica clínica estos programas son considerados según la evidencia científica actual, la mejor práctica clínica. Además, en los últimos estudios se empieza a evidenciar una menor morbi-mortalidad asociada cuando se aplican estos programas³¹.

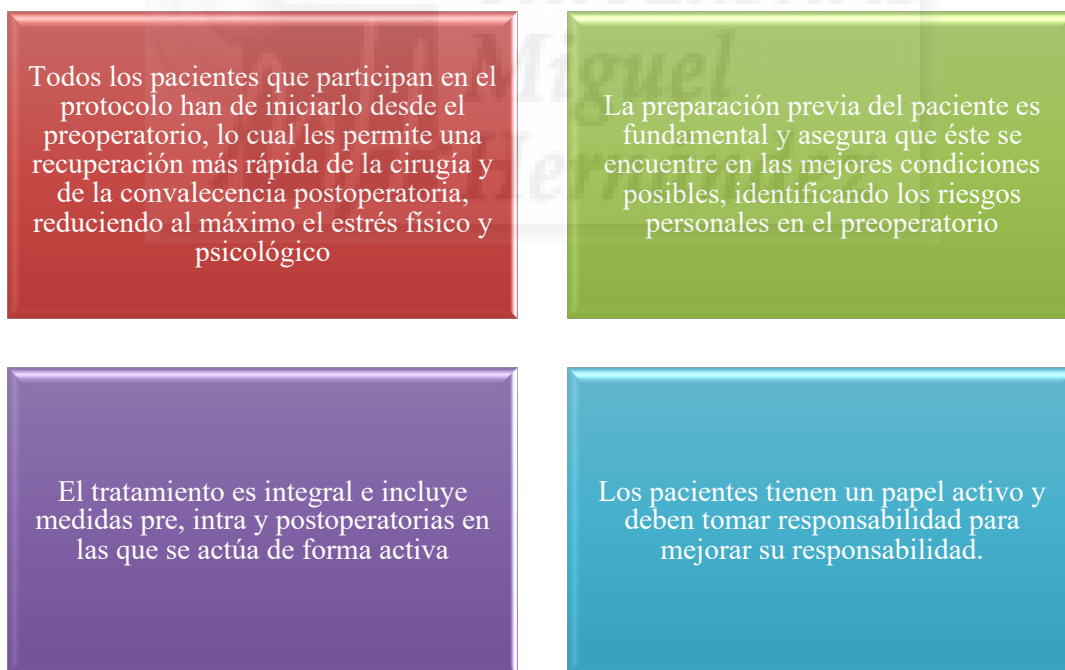


Figura 11. “Aspectos claves de los PRM”^{31,32}

Beneficio asociado

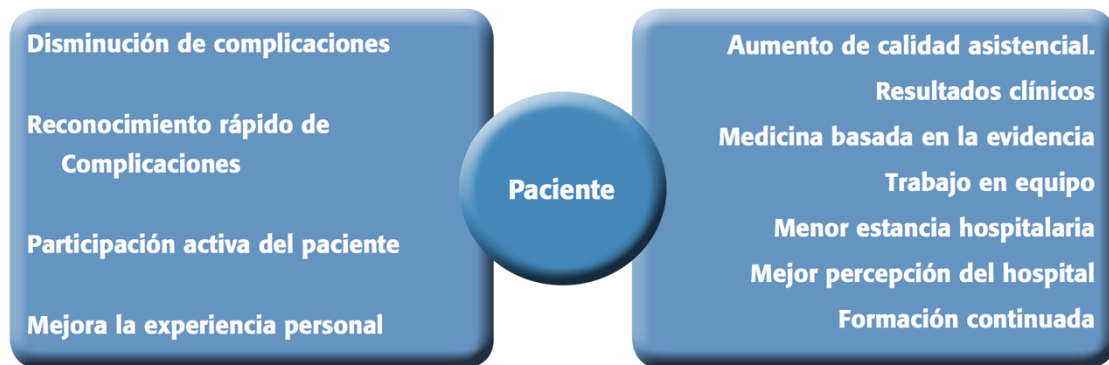


Figura 12. "Beneficios asociados a los PRM"³¹

Los programas de RHMM han demostrado, en los servicios que los han adoptado de manera rutinaria, mejorar significativamente la calidad de vida del paciente (la experiencia del paciente de su hospitalización y tratamiento) y los resultados clínicos en cuanto a complicaciones postoperatorias (Figura 12). Más aún, los programas de RHMM, al conseguir una disminución de complicaciones y unos criterios uniformes de manejo, logran disminuir de manera significativa la estancia hospitalaria y las potenciales complicaciones asociadas con la hospitalización.

En 2015 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto a varias sociedades científicas nacionales implicadas como el GERM, la SENPE y la Asociación Española de Cirujanos entre otros, publicaron la *Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA)* con el objetivo principal de facilitar a los profesionales unas recomendaciones basadas en el conocimiento científico y en el consenso de las diferentes sociedades científicas involucradas para la implantación y evaluación de programas de rehabilitación intensificada (PRI) en cirugía abdominal³². Esta guía excluye a cirugía de urgencias, paciente con deterioro cognitivo, edad >85 años o <18 años.

A continuación, se detallan los puntos más importantes del programa de RHMM:

C.1 OPTIMIZACIÓN PREOPERATORIA

La preanestesia y la evaluación preoperatoria constituyen el momento inicial del proceso clínico y permiten informar y optimizar al paciente. Esta evaluación se debería realizar alrededor de cuatro semanas antes de la cirugía; sin embargo, debido a la urgencia del proceso neoplásico, esto no es posible siempre.

Los elementos clave de la evaluación son:

- Revisión preoperatoria completa tan pronto como se conozca la necesidad de intervención.
- El paciente ha de tener toda la información necesaria sobre el proceso para participar activamente.
- El anestesiólogo coordina el proceso y deriva a otros especialistas si es necesario para una correcta optimización.
- En este momento se determinan las posibles fechas de ingreso y la estancia estimada en ausencia de complicaciones.

1.1 INFORMACIÓN AL PACIENTE

Uno de los puntos más importantes en el proceso quirúrgico es la información al paciente. Debe conocer las opciones de tratamiento y tener una expectativa realista de los riesgos y beneficios que se esperan. De esta manera, se pretende conseguir la máxima colaboración e implicación del paciente en el proceso de su tratamiento⁴⁰⁻⁴³.

La información ha demostrado que mejora la satisfacción por parte de los pacientes; disminuye la ansiedad y disminuye el dolor postoperatorio.

La información debe individualizarse adaptándose siempre a las características del paciente (capacidad de comprensión, nivel cultural, etc.). Se sabe que gran parte de la información verbal que se facilita a los pacientes en el preoperatorio se olvida, llegando

en ocasiones a recordar menos del 25% de la información facilitada, especialmente la relacionada con la medicación prequirúrgica⁴⁴.

1.2 VALORACIÓN DEL RIESGO ANESTÉSICO-QUIRÚRGICO

Los pacientes con mayor mortalidad postoperatoria, pacientes de edad avanzada con enfermedad coexistente a los que se les va a realizar un procedimiento de cirugía mayor (mortalidad postoperatoria de 5-25%), deben ser identificados en la etapa preoperatoria y ser tratados de forma óptima antes de la cirugía. Para ello, se recomienda evaluar el riesgo anestésico (mediante escala ASA), el riesgo cardiológico, el quirúrgico y el nutricional; así como, hacer énfasis en los cambios de hábitos nocivos⁴⁵⁻⁴⁶.

Un paciente informado y optimizado para la cirugía tiene una recuperación más rápida.

- Evaluación del riesgo cardiológico

Según las Guías de Práctica Clínica de la American Heart Association (AHA), los grupos de pacientes con enfermedad cardiológica activa (síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca descompensada, arritmia significativa, enfermedad valvular grave) deben ser evaluados y tratados por cardiólogos antes de la intervención quirúrgica^{47, 48}.

1.3 EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Desde el punto de vista nutricional, el objetivo de los programas de RHMM consiste en la 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 precoz³³.

Uno de los factores de malos resultados perioperatorios es la desnutrición preoperatoria, ya que se ha visto que aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria¹⁴. La cirugía supone una agresión para el organismo que aumenta los requerimientos de macro y micronutrientes. Además, la alimentación de los pacientes se ve comprometida por un período de tiempo variable tras la cirugía, lo que puede poner en riesgo su estado nutricional. Por todo esto, se recomienda realizar un cribado nutricional para identificar los pacientes desnutridos o en riesgo de sufrir desnutrición. Este cribado debería hacerse de forma preoperatoria en todos los pacientes con cirugía mayor programada y durante el ingreso hospitalario en los casos de cirugía no programada. Las sociedades Europea y Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN y ASPEN), recomiendan utilizar herramientas de cribado nutricional que valoren todos o algunos de los siguientes aspectos clínicos del paciente: índice de masa corporal, pérdida de peso reciente no intencionada, conocimiento de la ingesta alimentaria reciente, y en el caso de pacientes hospitalizados la gravedad de la enfermedad por el aumento de los requerimientos^{49, 50}. Las herramientas de cribado nutricional que se utilicen para realizar el cribado nutricional deben ser fiables, válidas, reproducibles, sencillas de administrar y estar ligadas a un protocolo de actuación. Algunas de las herramientas de cribado que cumplen con estos requisitos son el Nutrition Risk Screening (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Mini Nutritional Assessment (MNA), Malnutrition Screening Tool (MST), Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ), Nutrition Risk Index (NRI) y la Valoración Subjetiva Global (VSG)^{50,51}.

Los pacientes identificados como desnutridos o en riesgo durante el cribado nutricional deben ser sometidos a una evaluación nutricional completa para confirmar el diagnóstico, tipo y gravedad de la desnutrición y realizar un tratamiento nutricional

adecuado (Figura 13). La valoración nutricional recogerá información sobre el consumo de alimentos, pérdida o ganancia de peso, índice de masa corporal, estado de la masa muscular y del tejido graso subcutáneo, capacidad funcional, etc⁵².

ALGORITMO DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL



Figura 13. “Algoritmo de evaluación nutricional. Tomado de guía RICA”⁵²

1.4 EVALUACIÓN DE DIABETES MELLITUS

La hiperglicemia perioperatoria empeora el pronóstico de los pacientes a los que se interviene quirúrgicamente. Además, se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para mortalidad postoperatoria e infecciones independientemente del estado de la diabetes⁵³. Por lo tanto, es importante la detección de diabetes en los pacientes que se van a intervenir, puesto que la hiperglucemia postoperatoria no controlada aumenta las complicaciones. Se hará todo lo posible para que los pacientes diabéticos conocidos vayan bien controlados a la cirugía. En aquellos pacientes en que se detecte hiperglucemia, y que no tengan diagnóstico previo, se intentará optimizar la situación antes de la cirugía mediante evaluación por los endocrinólogos.

Se ha visto que la elevación de Hemoglobina A1c puede predecir la hiperglucemia postoperatoria y complicaciones tras cirugía colorrectal⁵⁴.

1.5 EVALUACIÓN DE ANEMIA PREOPERATORIA

La presencia de anemia preoperatoria es frecuentemente un hallazgo. Su presencia es el factor determinante para la transfusión de sangre alogénica, principalmente debida a déficit de hierro, la cual incluye el déficit absoluto de hierro (no hay reservas), el déficit funcional de hierro (situación en la que la demanda de hierro supera el depósito) y el secuestro de hierro⁵⁵⁻⁵⁷.

La evaluación preoperatoria del estado del hierro resulta fundamental para el adecuado tratamiento^{58, 59}. La determinación de Hemoglobina (Hb) preoperatoria se debe realizar con suficiente antelación para poder tratar la anemia.

1.6 AYUNO PREOPERATORIO Y BEBIDAS CARBOHIDRATADAS

La resistencia a la insulina postoperatoria es una respuesta metabólica al daño quirúrgico. El ayuno preoperatorio convencional puede empeorar esta resistencia y elevar

la glucemia. Además, el ayuno puede provocar grados variables de deshidratación, incrementando la incidencia de náuseas y vómitos, sobre todo, en cirugía ambulatoria. El ayuno se limitará a 6 horas para sólidos y a 2 horas para líquidos, incluidos pacientes obesos y diabéticos puesto que está ampliamente demostrado que un ayuno mayor de ocho horas no aporta ningún beneficio⁶⁰⁻⁶².

La utilización de bebidas ricas en carbohidratos es segura hasta dos horas antes de la cirugía electiva. La evidencia se deriva de estudios realizados con productos específicamente desarrollados para la utilización perioperatoria, predominantemente maltodextrinas⁶¹.

La administración de maltodextrinas orales hasta dos horas antes de la inducción anestésica no aumenta el volumen residual gástrico y no está asociada con ningún riesgo. Asimismo, su administración la noche antes y la mañana de la cirugía disminuye la resistencia a la insulina, siendo este efecto posiblemente muy beneficioso, ya que se ha sugerido una relación causal entre la resistencia a la insulina postoperatoria y las complicaciones postquirúrgicas⁶³. Además, mejoran el bienestar subjetivo y reducen la sed y el hambre. La función inmunitaria postoperatoria también mejora con la administración de carbohidratos orales.

Se recomienda la administración de bebidas carbohidratadas (200-300cc) con 12,5 % de maltodextrinas, dos horas antes de la intervención, de forma regular, puesto que esto reduce la ansiedad y la resistencia a la insulina. Así como, las pérdidas de nitrógeno y de masa muscular, permitiendo una recuperación más rápida con disminución de la estancia hospitalaria⁶³⁻⁶⁴. En aquellos pacientes en los que el vaciamiento gástrico esté prolongado se tomarán medidas para prevenir la regurgitación durante la inducción anestésica⁶⁰⁻⁶¹. Ante un paciente diabético tipo 2, sin complicaciones, puede contemplarse

antes de la cirugía, ofrecerle la ingesta de una bebida carbohidratada. Esta puede administrarse junto con su medicación antidiabética^{61, 65}.

1.7 RECOMENDACIONES AL PACIENTE

- Tabaco y Alcohol

Los trastornos por el consumo de alcohol tienen una influencia negativa en los resultados tras la cirugía, como tasas más altas de infección de la herida quirúrgica, síndrome de abstinencia o disfunciones orgánicas⁶⁶. Se acepta que se debe abandonar el consumo de tabaco un mes previo a la intervención quirúrgica, puesto que su consumo aumenta hasta un 50% el riesgo de complicaciones pulmonares; así como el consumo de alcohol, relacionado con complicaciones postoperatorias y sangrado intraoperatorio⁶⁷.

- Prehabilitación

El término “Prehabilitación” se usa para definir la rehabilitación antes de la intervención quirúrgica. Hay pocos estudios en la literatura sobre la “prehabilitación”. Aún así, se pueden sacar algunas conclusiones. Los programas de “prehabilitación” parecen mantener y mejorar la capacidad funcional de los pacientes⁶⁸. No hay criterios unificados de cómo debe ser la terapia de “prehabilitación”, sin embargo, la terapia trimodal, que incluye terapia física, terapia nutricional y terapia cognitiva consigue incrementar la capacidad funcional de los pacientes y por ello mejorar la respuesta fisiológica a la cirugía. Actualmente, tampoco disponemos de un criterio unánime del programa de ejercicios que se deben pautar, aunque, lo que está claro es que éste debe ser de fácil cumplimiento para el paciente.

- Higiene y preparación de la piel para la cirugía/Baño

El baño la noche previa a la cirugía ha demostrado su efectividad en la prevención de la infección del sitio quirúrgico⁶⁹.

1.8 ELIMINACIÓN DEL VELLO

En caso de eliminación del vello, debe hacerse con el empleo de maquinillas eléctricas que recortan el vello (“clipping”) en lugar del rasurado convencional. Con esto, se pretende evitar las abrasiones en la piel y la posibilidad de colonización y crecimiento bacteriano posteriores⁷⁰.

C.2 PREOPERATORIO INMEDIATO

2.1 PREPARACIÓN INTESTINAL

Tradicionalmente se pensaba que al reducir la carga bacteriana con la preparación mecánica intestinal se disminuía la incidencia de infección de herida quirúrgica. Históricamente también se pensaba que se reducía la incidencia de isquemia en la nueva anastomosis al reducir la presión intraluminal. Sin embargo, numerosos trabajos indican que la preparación mecánica del colon no sólo no aporta beneficio, sino que aumenta el riesgo de complicaciones como el íleo postoperatorio y de dehiscencia de sutura anastomótica y, altera el equilibrio hidroelectrolítico, lo que hace que pacientes ancianos o neoplásicos no acudan en condiciones óptimas a la cirugía. Actualmente, la recomendación respecto a la preparación mecánica del colon es de no realizarla, excepto en aquellos casos de cirugía rectal en que existan posibilidades de estoma de protección⁷¹.

Además, la no preparación podría contribuir a una recuperación más rápida del peristaltismo intestinal y a una menor estancia hospitalaria⁷².

2.2 TROMBOPROFILAXIS

La presencia de enfermedad tromboembólica tras la cirugía mayor es común, se estimada aproximadamente en un 20%, para pacientes de cirugía general y un 30% para cirugía colorrectal⁷³. Los dispositivos de compresión neumática intermitente disminuyen la incidencia de trombosis venosa profunda, siendo más efectivo el método combinado con medidas farmacológicas⁷⁴. La administración del tipo de heparina de elección, la dosis y frecuencia (pauta posológica), estará determinada por el tipo de intervención quirúrgica, así como, por los protocolos de profilaxis en función de los servicios implicados⁷⁵.

2.3 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Se recomienda la profilaxis rutinaria con antibióticos intravenosos, de 30 a 60 minutos antes de proceder a la incisión quirúrgica. En los procedimientos prolongados de más de 3 horas de duración, se aconseja repetir dosis de acuerdo con la vida media de los fármacos^{76, 77}.

La elección del antibiótico a administrar de forma profiláctica, la dosis y frecuencia (pauta posológica), estará determinada por el tipo de intervención quirúrgica (cirugía limpia, limpia contaminada, contaminada y sucia), así como, los protocolos de profilaxis en función de los servicios implicados.

2.4 MANEJO DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA

La ansiedad es una manifestación muy común y frecuente en el paciente quirúrgico, sobre todo en el preoperatorio inmediato y es en esta fase cuando los pacientes presentan un mayor nivel de la misma.

Se ha establecido una relación directa entre la ansiedad preoperatoria con el aumento del dolor postoperatorio y con una mayor estancia postoperatoria.

La visita preoperatoria de las enfermeras de quirófano ha mostrado su utilidad en los pacientes quirúrgicos, traduciéndose en una disminución del nivel del miedo y la ansiedad, en un mejor autocontrol del paciente y conocimiento acerca de los cuidados de la enfermedad, mejora del nivel de comodidad y disminución del nivel de dolor^{78,79}.

2.5 PREMEDICACIÓN

- Sedantes

El uso de medicación como opioides o benzodiazepinas, fármacos de acción prolongada, impide la recuperación precoz, provocando un retraso en el inicio de la movilización y de la tolerancia oral a líquidos y aumentando la estancia hospitalaria.

Como alternativa, se pueden utilizar fármacos ansiolíticos de corta duración, ya que, pueden interferir en el inicio de la recuperación de la movilidad y capacidad de ingesta, sin afectar a la duración de la estancia hospitalaria, por lo que pueden ser utilizados para facilitar la realización de técnicas de anestesia regional cuando estén indicadas⁶⁴.

- Glucocorticoides

La administración de una única dosis de glucocorticoides puede tener un impacto significativo en la duración del ingreso hospitalario sin incrementar la tasa de complicaciones⁸⁰.

C.3 INTRAOPERATORIO

3.1 MONITORIZACIÓN RUTINARIA

La monitorización rutinaria debe incluir electrocardiograma (ECG) de 5 derivaciones (recomendado DII y V5), presión arterial no invasiva, pulsioximetría (% Sat O2), fracción

Inspirada de Oxígeno (FiO₂), capnografía (EtCO₂), temperatura, fluidoterapia y glucemia intraoperatoria.

La monitorización del CO₂ mediante capnografía, debe ser obligada en toda cirugía, especialmente en la laparoscópica, puesto que cualquier modificación en la curva de presión telespiratoria de CO₂ puede ser un signo de complicación intraoperatoria⁸¹. La monitorización de la temperatura debe ser central. La profundidad anestésica se monitorizará mediante el índice biespectral (BIS)⁸². Es necesario el uso de monitorización objetiva (neuroestimulación con acelerometría, mecanomiografía, electromiografía, kinemiografía) del bloqueo neuromuscular (BNM) con los parámetros de estímulo simple, contaje postetánico, train-of-four (TOF) y TOF ratio durante el uso de BNM para conocer en todo momento el grado de BNM⁸³.

La glucemia se monitorizará, dado que la hiperglicemia intraoperatoria puede dar lugar a un aumento de las complicaciones en el postoperatorio aunque, debe ser evitado el uso de una terapia intensiva con insulina, debido al riesgo de hipoglucemia⁸⁴.

3.2 MONITORIZACIÓN NO RUTINARIA

La monitorización invasiva no está indicada de forma rutinaria. Más útil en pacientes seleccionados canalización arterial invasiva, especialmente indicada en pacientes con alteraciones cardiorrespiratorias graves y que puedan presentar problemas en el postoperatorio⁸⁵.

La inserción de catéter venoso central (CVC) no se aconseja de forma rutinaria, debe valorarse en casos seleccionados. El uso de CVC está limitado a pacientes con enfermedades respiratorias en los que prevea que puedan necesitar administración de vasopresores o inotrópicos en perfusión continua⁸⁶.

3.3 PREPARACIÓN DE LA PIEL Y CAMPO OPERATORIO

La desinfección de la piel previa a la delimitación del campo quirúrgico se debe hacerse en trazos. Es preferible utilizar clorhexidina en solución alcohólica al 2%, frente a la opción de la povidona yodada⁸⁷.

3.4 INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO ANESTÉSICOS

No hay ningún Ensayo Clínico Aleatorizado que compare las técnicas anestésicas generales utilizadas en la cirugía colorrectal.

Es preciso un protocolo anestésico estándar que permita un despertar rápido. El anestesista debe controlar la fluidoterapia, la analgesia y la estabilidad hemodinámica para reducir la respuesta metabólica al estrés. Se recomienda utilizar agentes de inducción de acción corta combinado con un fármaco opioide de acción corta. La anestesia se puede mantener con anestésicos inhalatorios de acción corta como sevoflurano o desflurano^{88,89}.

Como alternativa, podría utilizarse anestesia total intravenosa, que puede resultar beneficiosa en aquellos pacientes con susceptibilidad a náuseas y vómitos postoperatorios. Los relajantes musculares de acción corta se pueden titular bajo control neuromuscular. Mantener un bloqueo neuromuscular profundo durante la cirugía ayuda a facilitar la visión y acceso quirúrgico^{88,89}.

3.5 ABORDAJE QUIRÚRGICO E INCISIONES

En los protocolos de Recuperación Intensificada (RI) se contempla tanto el abordaje quirúrgico laparoscópico como la cirugía abierta, dependiendo siempre de la experiencia y de los recursos disponibles. El abordaje laparoscópico conlleva una serie de ventajas como son: incisiones más reducidas, menor trauma quirúrgico y un menor sangrado. Está asociado con una estancia hospitalaria más reducida y una reincorporación a la actividad

habitual más precoz. El empleo del abordaje laparoscópico se recomienda si se dispone de experiencia⁹⁰⁻⁹².

3.6 FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO INTRAOPERATORIA

El poder oxidativo que presentan los neutrófilos ha demostrado ser una de las mejores herramientas de defensa contra las bacterias que alcanzan la herida quirúrgica. En un ambiente bajo en oxígeno, como el de la herida quirúrgica debido a hipo flujo microvascular, la función leucocitaria puede estar alterada. La administración intraoperatoria de altas concentraciones de oxígeno (al menos FiO₂: 50%) es una estrategia suplementaria que disminuye el riesgo de infección de la herida quirúrgica en pacientes que precisan cirugía abdominal y que reciben profilaxis antibiótica⁹³.

Asimismo, también podría contribuir a una disminución de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Además, la alta concentración de oxígeno no parece aumentar la incidencia de atelectasias postoperatorias⁹⁴.

3.7 NORMOTERMIA INTRAOPERATORIA

Mantener la normotermia del paciente durante la cirugía es una medida eficiente que puede permitir una disminución de complicaciones intraoperatorias, como el sangrado, y disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias, como infección de la herida quirúrgica, con disminución de los días de ingreso⁹⁵⁻⁹⁷.

3.8 PROFILAXIS DE NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Una de las principales causas del retraso en el inicio de la tolerancia oral son las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), que pueden incluso resultar más incómodas para el paciente que el dolor.

Afectan al 25-35% de todos los pacientes quirúrgicos. Son causa de malestar para el paciente y de una prolongación de la estancia hospitalaria.

Medidas para la profilaxis y tratamiento:

1. *Identificación del paciente con riesgo de NVPO:* Se debe estratificar el riesgo de NVPO en todos los pacientes mediante la escala de Apfel y realizar profilaxis en función de esta⁹⁸.
2. *Disminución del riesgo basal de NVPO:* Se recomienda el uso de propofol como fármaco para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes de riesgo elevado de NVPO⁹⁹. Evitar el uso de óxido nitroso en pacientes con alto riesgo de NVPO¹⁰⁰; evitar el uso de anestésicos inhalatorios en pacientes con alto riesgo de NVPO¹⁰¹ y minimizar el uso de opioides intraoperatorios y postoperatorios¹⁰².
3. *Tratamiento profiláctico de NVPO en pacientes según riesgo (Escala Apfel) (Tabla 3).*

PROFILAXIS DE NAUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Modelo Apfel para estratificación del riesgo

FACTORES DE RIESGO	PUNTUACIÓN	RIESGO
Mujer	1	Basal: 10%
No fumador	1	1 punto: 20%
Historia previa de NVPO y/o cinetosis	1	2 puntos: 40%
Uso de opioides postoperatorios	1	3 puntos: 60%
		4 puntos: 80%
Riesgo bajo (0-1 punto, 10-20%); moderado (2 puntos, 40%); alto (3-4 puntos, 60-80%)		

Tabla 3. "Tratamiento profiláctico de NVPO en pacientes según riesgo"⁹⁸

3.9 USO RUTINARIO DE SONDA NASOGÁSTRICA DE FORMA PROFILÁCTICA

No se recomienda el uso de SNG como descompresión gastrointestinal, ya que provoca un inicio más lento de la tolerancia oral, aumento de los días de estancia hospitalaria. Además, el uso rutinario de SNG en estos pacientes no evita complicaciones pulmonares ni molestias abdominales. Tampoco previene de fallo en la anastomosis, infecciones, dehiscencia de fascia ni hernia incisional¹⁰³.

3.10 FLUIDOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La prescripción de fluidoterapia intraoperatoria tiene que ser adecuada a las necesidades de cada paciente, mantenimiento de un volumen circulatorio óptimo intentado conseguir un balance neto igual a cero en el perioperatorio. La utilización de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO) pretende disminuir las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria. Se recomienda la utilización mediante monitorización del VS (Volumen Sistólico) ó de la VVS (Variación de Volumen Sistólico) para guiar la administración intraoperatoria de fluidos¹⁰⁴. También se recomienda la administración de fluidos en aquellos casos en los que haya una caída del VS > 10% o una VVS > 10%¹⁰⁵ (Figura 14).

Algoritmo de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO)

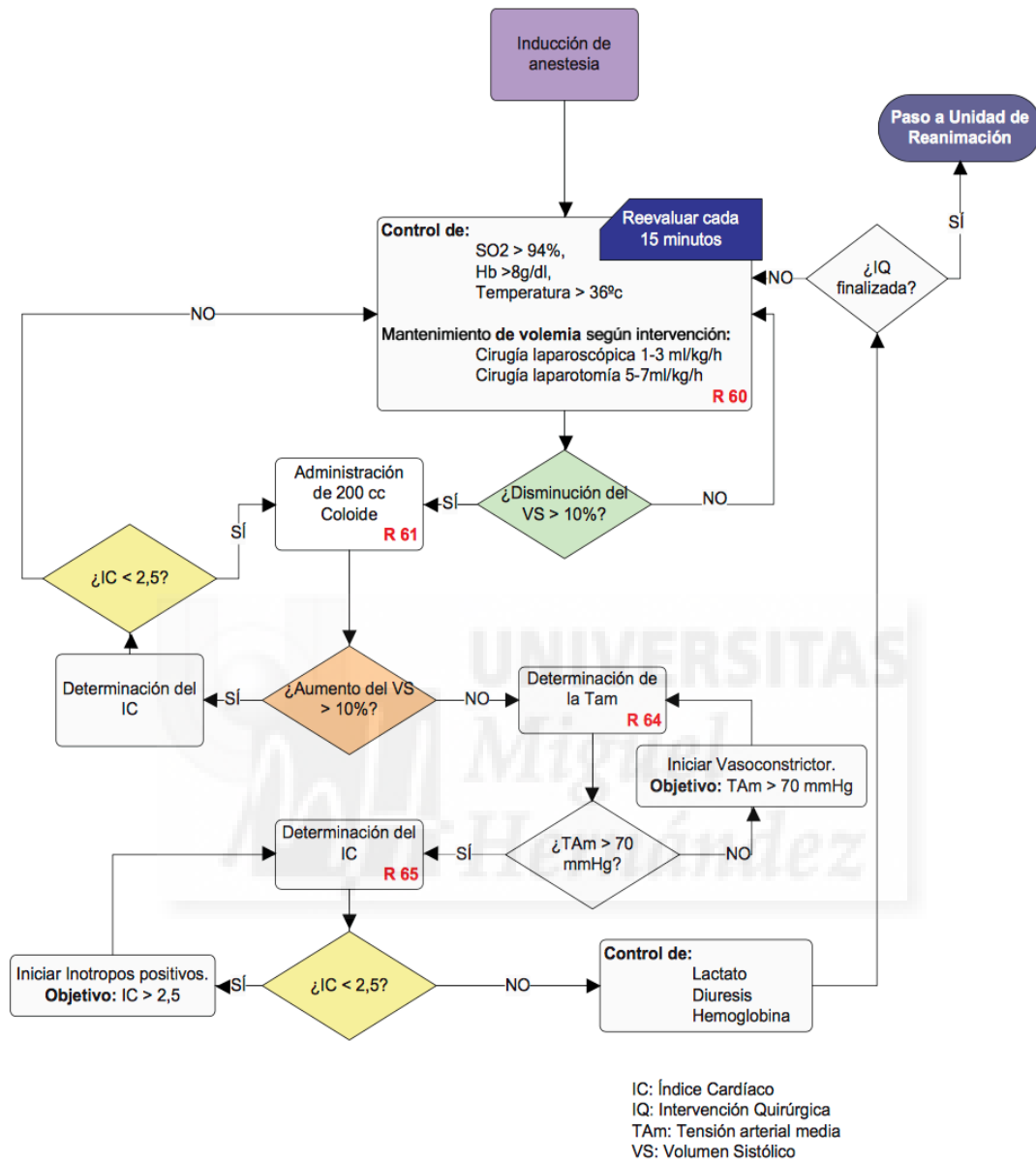


Figura 14. "Algoritmo de fluidoterapia guiada por objetivos. Tomado de GUIA RICA"^{104,105}

Bloqueo neuromuscular

El bloqueo neuromuscular (BNM) profundo TOF (train of four)=0, con al menos 1 ó 2 respuestas de contaje postetánico, o dependiendo del paciente, un bloqueo moderado con no más de 1 respuesta del TOF, puede permitir una mejor visualización del campo laparoscópico al cirujano, por lo que sería recomendable mantener dicho nivel de bloqueo con BNM en bolos o en perfusión continua hasta el final de la intervención con neumoperitoneo, para mantener presiones intraabdominales $< 8-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Es necesario el uso de monitorización objetiva (neuroestimulación con acelerometría, mecanomiografía, electromiografía, kinemiografía) del BNM con los parámetros de estímulo simple, contaje postetánico, TOF y TOF ratio durante el uso de BNM para conocer en todo momento el grado de BNM^{109, 110}.

Reversión del bloqueo neuromuscular

En la reducción anestésica es necesaria, previa a la extubación, un TOF ratio $> 0,9$ en abductor corto del pulgar de la mano. Existe asociación de BNM residual y aumento de mortalidad y, de complicaciones postoperatorias respiratorias y pulmonares. Especialmente con BNM de larga duración hay mayor mortalidad¹¹¹.

Para alcanzar un TOF ratio $> 0,9$ es necesario; si se parte de bloqueo profundo; revertir con sugammadex, 4 mg/kg ó, en caso de bloqueo moderado, con 1 ó 2 respuestas al TOF de, 2mg/kg de peso, si se ha utilizado BNM aminoesteroideo, como el rocuronio y el vecuronio y, no se debe extubar hasta alcanzar un TOF ratio $> 0,9$. Cuando existan al menos 3-4 respuestas del TOF se puede revertir el BNM con neostigmina y atropina, y no se debe extubar hasta TOF ratio $> 0,9$ ^{112, 113}.

Se puede utilizar sugammadex, 2 mg/kg, en lugar de atropina y neostigmina, cuando exista bloqueo residual, con TOF < 0,9, o moderado, con 1-3 respuestas del TOF, en pacientes con miopatías mitocondriales, distrofias y miopatía muscular, miastenia gravis, antecedentes de taquiarritmias y cardiopatía isquémica, en el gran anciano, desnutrición severa, bronquitis crónica y asma, metabolizadores lentos del BNM, Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y obesidad mórbida¹¹⁴.

En caso de utilizar BNM bencilquinolínicos como atracurio, cisatracurio o mivacurio se debe revertir cuando existan al menos 3-4 respuestas del TOF, con neostigmina (0,05- 0,03 mg/kg) y atropina (0,01 mg/kg) y, no se debe extubar hasta TOF ratio > 0,9. No se puede realizar reversión con sugammadex¹¹⁵.

3.12 ANALGESIA PERIOPERATORIA

Un punto clave dentro los programas de rehabilitación multimodal es el control del dolor mediante un método que ofrezca confort para el paciente sin afectar a otros aspectos claves en los programas de RHMM como la movilización precoz, el íleo paralítico o las náuseas y vómitos postoperatorios o que, pudiera aumentar la tasa de complicaciones o el número de días ingreso hospitalario.

Analgesia epidural

Existen evidencia científica publicada, tanto meta-análisis como estudios clínicos aleatorizados de alta calidad que confirman y avalan la superioridad de la analgesia epidural frente a la analgesia intravenosa basada en opioides, tanto a nivel de calidad analgésica, como un número menor de complicaciones, menor estancia hospitalaria, mejora en los tiempos de movilización, disminución en el consumo de analgésicos suplementarios y en la petición de rescates.

La analgesia epidural ha demostrado una mejora del flujo sanguíneo gastrointestinal, aportando un potencial beneficio en aquellos pacientes en cirugía abdominal mayor. Sin embargo, este aumento de flujo no se acompaña de un aumento en el consumo de oxígeno del paciente. Cabe destacar otro aspecto importante de la analgesia epidural y es que se acompaña de una menor respuesta endocrinometabólica. Por tanto, se recomienda realizar analgesia epidural dentro de una anestesia combinada a todos los pacientes sujetos a procedimientos de cirugía mayor abdominal abierta¹¹⁶.

A pesar de los beneficios expuestos previamente sobre esta técnica no está recomendada la cateterización epidural como método analgésico de rutina en cirugía mayor abdominal laparoscópica¹¹⁷.

La estrategia analgésica se debe individualizar intentando evitar la utilización de opiáceos y favoreciendo la utilización de bloqueo de plano transversal del abdomen analgesia espinal o infiltración de puertos con anestésicos locales^{118, 119}.

Bloqueos regionales

Los bloqueos de plano de transversal pueden ser una alternativa en aquellos pacientes en los cuales la implantación de analgesia epidural está contraindicada o es controvertida, como es el caso de la cirugía laparoscópica^{120, 121}. Los bloqueos de la fascia de los músculos rectos abdominales no han demostrado superioridad al bloqueo epidural en ningún ensayo clínico aleatorizado. La realización de éste podría beneficiar a aquellos pacientes sujetos a cirugía abdominal mayor que no se puedan beneficiar de analgesia epidural¹²².

Analgesia endovenosa

La utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para control del dolor como terapia coadyuvante se asocia con una disminución del consumo de opioides y una mejora del confort del paciente. Además de ello, la utilización de AINEs podría estar en situación de igualdad en cuanto a potencia analgésica con la infiltración con anestésicos locales de los puntos de introducción de puertos de instrumental laparoscópico y los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 podrían tener algo de influencia en conseguir mejorar la función intestinal postoperatoria¹²³.

Coadyuvantes analgésicos endovenosos

La ketamina podría disminuir la reacción inflamatoria que sucede al acto quirúrgico, disminuyendo los niveles de interleukina-6 (IL-6). Asimismo, también podría jugar un papel importante como prevención de situaciones de hiperalgesia en aquellos pacientes con terapia intraoperatoria con remifentanilo.

Al añadir pequeñas cantidades de ketamina intravenosa postquirúrgica en pacientes tratados con opiáceos mayores, el requerimiento y el consumo de opiáceos disminuye sin provocar un aumento significativo de los efectos secundarios, aunque este efecto no se ha demostrado eficaz cuando se suministra como tratamiento previo a la cirugía. Se debe suministrar ketamina intravenosa a aquellos pacientes en tratamiento con opiáceos mayores para analgesia en cirugía mayor abdominal¹²⁴.

La utilización de sulfato de magnesio intravenoso intraoperatorio como coadyuvante analgésico podría mejorar el control del dolor de aquellos pacientes sujetos a cirugía abdominal¹²⁵.

Coadyuvantes analgésicos orales

Se recomienda la administración de fármacos neurolépticos de forma preoperatoria en pacientes que precisen cirugía abdominal ya que podrían producir una disminución significativa en la utilización de opioides en las primeras 24 horas postoperatorias, sin provocar efectos secundarios en los mismos¹²⁶.

3.13 HIPERGLUCEMIA PERIOPERATORIA

La hiperglucemia observada en las situaciones patológicas agudas se inicia por la secreción aguda de hormonas contrarreguladoras y de mediadores inflamatorios, que se prolonga por la insulinoresistencia, donde se produce una disminución de la respuesta de los tejidos a la acción de la insulina, y por una disminución en la secreción pancreática de insulina. La insulinoresistencia afecta principalmente a tres órganos, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Globalmente esto se traduce en una concentración de insulina más elevada para controlar un nivel normal de glucemia.

A nivel hepático aumenta la producción de glucosa por la vía de la neoglucogénesis y la glucogenolisis.

La insulinoresistencia a nivel muscular y graso se traduce en una baja utilización de la glucosa circulante y una baja penetración de glucosa en aquellos tejidos más insulino dependientes. Así, el resultado global implica una hiperglucemia con penetración de glucosa en aquellos tejidos no insulino dependientes, como las células inmunes, inflamatorias y tejidos lesionados. La insulinoresistencia, causa fundamental de la hiperglucemia perioperatoria, aparece a las primeras horas de la intervención y puede prolongarse hasta dos o tres semanas después del postoperatorio¹²⁷⁻¹²⁸.

Esta insulinoresistencia perioperatoria se ve acentuada por la hipotermia, las pérdidas sanguíneas y la agresión quirúrgica intensa que se produce.

La rehabilitación precoz debe tener como uno de sus objetivos controlar la hiperglucemia perioperatoria. Es posible mejorar esta hiperglucemia inducida por insulinoresistencia con aporte de insulina exógena durante este periodo. El mantenimiento de la normoglucemia tiene un resultado final positivo en la duración del postoperatorio^{127, 128}.

3.14 DRENAJES

El empleo de drenajes puede ocasionar molestias al paciente y dificultar la movilización. Existe evidencia de que su empleo no aporta ninguna ventaja por encima de la reflexión peritoneal. Puede ser útil su empleo en cirugía pélvica las primeras 24 horas¹²⁹.

C.4 POSTOPERATORIO

4.1 DOLOR

La valoración del dolor postoperatorio es una de las competencias del personal de enfermería que atiende a los pacientes en el postoperatorio inmediato en la unidad de recuperación postanestésica (URPA). Como herramienta disponible para evaluar el dolor el empleo de una escala analógica visual (EVA) es de gran ayuda a la hora de administrar el analgésico prescrito, consiguiendo con ello unos niveles de dolor aceptables (moderado 0-4)¹³⁰.

4.2 POSTOPERATORIO EN UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN

La analgesia controlada por el paciente es una opción útil en el manejo del dolor postoperatorio¹³⁰.

4.3 ALIMENTACIÓN PRECOZ

Actualmente, los modelos de RI proponen el inicio de la alimentación oral temprana frente al concepto tradicional de dieta absoluta postoperatoria recomendando el inicio o alimentación precoz en las primeras 24 horas postoperatorias^{131, 132}.

4.4 MOVILIZACIÓN PRECOZ

Desde hace muchos años se han reconocido los beneficios de la movilización precoz. El reposo del paciente en cama aumenta la resistencia a la insulina. Además, repercute en una pérdida de masa y fuerza muscular, disminución de la función pulmonar, y de la oxigenación celular. La movilización precoz se ha relacionado con disminución en la aparición de úlceras por presión, trombosis venosa profunda y neumonía y una reducción de las complicaciones pulmonares de forma evidente.

Es aconsejable que el paciente permanezca dos horas fuera de la cama el mismo día de la cirugía y al menos seis horas al día los días posteriores, hasta el alta hospitalaria, recomendándose de forma general la movilización del paciente en las primeras 24 horas postquirúrgicas¹³³.

4.5 FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

La realización de ejercicios respiratorios en el preoperatorio conlleva una disminución de complicaciones respiratorias en el postoperatorio. Se recomienda la realización de fisioterapia respiratoria preoperatoria y postoperatoria¹³⁴.

4.6 RECOMENDACIONES AL ALTA

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir, al alta, información personalizada, comprensible y completa. Planificar el alta e informar adecuadamente sobre cuidados tras el alta influye en la estancia media y en reingresos⁶⁴.

D. COMPLICACIONES

D.1. INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una de las complicaciones más frecuentes en cirugía abdominal. Constituye la primera causa de infección entre los pacientes quirúrgicos (38%), siendo la tercera infección nosocomial más frecuente a nivel global (14-16 %) ¹³⁵⁻¹³⁷.

La prevalencia de ISQ postoperatoria en cirugía abdominal varía del 6,7- 8,5 %, con un porcentaje que oscila entre el 3-30 % en el caso de cirugía colorrectal (9,4% cáncer colon; 1-2 cáncer de recto) ^{138,139}. La ISQ se asocia con una mayor estancia hospitalaria, disminución en la calidad de vida y un aumento en la morbilidad y del coste¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Los *centers for diseases control* (CDC) definen la ISQ como “la infección que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella, durante los primeros 30 días, o hasta un año, si se ha dejado un implante”^{144, 145} (Anexo I). La ISQ aparece cuando el inóculo bacteriano supera la capacidad del sistema inmune de controlarlo. La contaminación en la cirugía abdominal proviene de la piel o de los órganos diana sobre los que se está actuando^{137, 146}.

Las ISQ se pueden clasificar en superficiales, cuando se encuentran afectados piel y tejido subcutáneo donde se realiza la incisión; profundas, afectan al plano fascial y a los músculos; y las relacionadas con órganos/cavidades cuando se ve afectada cualquier

estructura anatómica sobre la cual se ha llevado a cabo una manipulación durante la intervención y distinta de la incisión^{18, 144}.

El desarrollo de una ISQ va a depender de la relación entre el sistema inmunitario del paciente y el/los microorganismos implicados en la infección. Va a depender 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): FR relacionados con el paciente y FR relacionados con el procedimiento quirúrgico (Tablas 4 y 5).



FACTORES DE RIESGO	MECANISMO DE ACCIÓN
CONDICIÓN DEL PACIENTE	
▪ <i>EDAD AVANZADA (>65 AÑOS)</i>	> Incidencia de comorbilidades, neoplasias y malnutrición < Índice de reparación tisular
▪ <i>SEXO VARÓN</i>	> Riesgo de fuga anastomótica en cáncer de recto > Dificultad quirúrgica: ↑ tiempo quirúrgico
▪ <i>ASA ≥ III</i>	Alteración de la inmunidad
▪ <i>OBESIDAD</i>	Vascularización del tejido subcutáneo insuficiente, alteración farmacocinética en tejido graso de antibióticos profilácticos > Espacio muerto en tejido subcutáneo en la incisión
▪ <i>PÉRDIDA DE >10% DEL PESO</i>	Alteración de la inmunidad y del proceso de cicatrización
▪ <i>ANERGIA</i>	Alteración de la inmunidad
ENFERMEDADES PRE-EXISTENTES O CONCOMITANTE	
▪ <i>TABAQUISMO</i>	↓ Perfusión tisular de O ₂
▪ <i>ALCOHOLISMO</i>	Alteración de la actividad de neutrófilos y complemento
▪ <i>ANEMIA</i>	↓ Perfusión tisular de O ₂
▪ <i>DIABETES</i>	↓ Función de neutrófilos, alteración de microvasculatura
▪ <i>NEOPLASIA</i>	Alteración de la inmunidad y desnutrición
▪ <i>INFECCIONES A DISTANCIA</i>	Alteración de la inmunidad, auto-contaminación
▪ <i>ENFERMEDADES CRÓNICAS</i>	Alteración de la inmunidad y del proceso de cicatrización
MEDICACIONES PREVIAS O CONCOMITANTES	
▪ <i>QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA</i>	↓ Producción de neutrófilos y linfocitos
▪ <i>ESTEROIDES</i>	Alteración de la inmunidad

Tabla 4. "Factores de riesgo de desarrollo de ISQ relacionados con el paciente"^{37,38,145-151}

FACTORES DE RIESGO	MECANISMOS DE ACCIÓN
FASE PREOPERATORIA	
<p><i>ESTANCIA PREOPERATORIA PROLONGADA</i></p> <p><i>PROCEDIMIENTO URGENTE</i></p> <p><i>PREPARACIÓN INTESTINAL</i></p> <p><i>RASURADO DEL CAMPO QUIRÚRGICO</i></p> <p><i>NO DESINFECCIÓN CUTÁNEA</i></p> <p><i>NO UTILIZACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</i></p>	<p>CAMBIO DE FLORA NORMAL POR FLORA HOSPITALARIA</p> <p>>EXPOSICIÓN A INFECCIONES</p> <p><PREPARACIÓN DEL PACIENTE , >PORCENTAJE DE CIRUGÍA SUCIA</p> <p>CONTAMINACIÓN CUTÁNEA SI VERTIDO DE HECES LÍQUIDAS</p> <p>LESIÓN DE BARRERA CUTÁNEA</p> <p>NO ↓ DE INÓCULO CUTÁNEO QUE PUEDE CONTAMINAR HERIDA</p> <p>MAYOR CONTAMINACIÓN BACTERIANA DE HERIDA QUIRÚRGICA</p>
FASE OPERATORIA	
<p><i>TIPO DE CIRUGÍA</i></p> <p><i>CREACIÓN/REVISIÓN/CIERRE OSTOMÍA</i></p> <p><i>CIRUGÍA ABIERTA</i></p> <p><i>PROLONGADO TIEMPO QUIRÚRGICO (≥ 3H)</i></p> <p><i>COLOCACIÓN DE PRÓTESIS</i></p> <p><i>UTILIZACIÓN DE DRENAJES</i></p> <p><i>TÉCNICA QUIRÚRGICA INCORRECTA</i></p> <p><i>HIPOTERMIA</i></p> <p><i>HIPOTENSIÓN (↓O₂ TISULAR)</i></p> <p><i>TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA</i></p> <p><i>HIPERGLUCEMIA (> 140 mg/dl)</i></p> <p><i>SOBRECARGA DE FLÚIDOS IV</i></p>	<p>CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA</p> <p>CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA</p> <p>> LESIÓN DE BARRERA</p> <p>> TRAUMA TISULAR DE PARED ABDOMINAL</p> <p>> EXPOSICIÓN A MICROORGANISMOS</p> <p>ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD</p> <p>RUPTURA DE LA BARRERA CUTÁNEA</p> <p>DISECCIÓN EXTENSA, HEMOSTASIA DEFECTUOSA</p> <p>ABUSO DE ELECTROCAUTERIO, MATERIAL DE SUTURA TRAUMÁTICO</p> <p>+ VASOCONSTRICCIÓN: ↓ FUNCIÓN LINFOCITOS T, NEUTRÓFILOS, RADICALES LIBRES DE O₂ Y ÓXIDO NÍTRICO</p> <p>↓ RADICALES LIBRES O₂, ACCIÓN OXIDATIVA DE NEUTRÓFILOS</p> <p>ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD</p> <p>↓ FUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS</p> <p>↓ FORMACIÓN DE HIDROXIPROLINA EN HERIDA: ↓ REPARACIÓN TISULAR</p> <p>EDEMA TISULAR: DIFICULTAD CICATRIZACIÓN</p>
FASE POSTOPERATORIA	
<p><i>DOLOR POSTQUIRÚRGICO</i></p> <p><i>FUGA ANASTOMÓTICA</i></p>	<p>↑ CATECOLAMINAS: ESTIMULACIÓN DE VASOCONSTRICCIÓN Y ↓ DE LA PRESIÓN PARCIAL DE O₂ TISULAR</p> <p>CONTAMINACIÓN HERIDA QUIRÚRGICA</p>

Tabla 5. "Factores de riesgo relacionados con la cirugía"¹³⁶⁻¹⁴⁰

D.2 FUGA ANASTOMÓTICA

D.2.1 Definición e incidencia

Existe una amplia variedad terminológica para referirse al fallo de la integridad de la anastomosis colorrectal se incluyen conceptos y términos como fuga, fallo, dehiscencia, fístula, absceso, fuga clínica o subclínica, fuga mayor o menor, entre otros. En 1991 *The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)* propuso como definición de fuga anastomótica (FA): “salida de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. El contenido luminal puede emerger a través de la herida quirúrgica o por el orificio del drenaje, o bien puede coleccionarse cerca de la anastomosis, ocasionando fiebre, absceso, sepsis, alteraciones metabólicas y/o fallo multiorgánico. Sin embargo, hay que reseñar que 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”¹⁵⁴.

A pesar de la definición propuesta por el SISG, esta definición de FA no ha sido prácticamente utilizada. Normalmente, las diferentes definiciones usadas hacen referencia a una situación clínica en la que se objetivan signos de peritonitis (irritación a nivel peritoneal, fiebre mayor a 38° C, taquicardia, valores de leucocitosis >10.000/μl), acompañada de gas, pus o salida de 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 objeive un absceso localizado adyacente a la anastomosis o la extravasación de contraste a través de la misma. No obstante, otros autores establecen su definición en la necesidad o no de reintervención para su manejo terapéutico y su verificación en el acto quirúrgico¹⁵⁴.

La dehiscencia de sutura o fuga anastomótica es una de las principales complicaciones en cirugía colorrectal, ya que se asocia con un incremento en la morbimortalidad y estancia hospitalaria, además de un aumento en recidiva del cáncer colorrectal^{148, 152}. La incidencia de esta complicación difiere según el grado de evidencia de los estudios analizados y la localización de la anastomosis, estableciéndose un rango desde un 0,8 % hasta un 51 %¹⁵³. La dehiscencia de sutura se ha usado como un indicador de la calidad de la cirugía y ha sido motivo de numerosos estudios sobre factores de riesgo relacionados con esta complicación, especialmente en la anastomosis colorrectal ^{154, 155,159}.

Existen diversos estudios donde se han analizado los factores de riesgo de FA, intentando prevenir esta complicación^{148, 160-165}. Entre los factores de riesgo relacionados con el paciente encontramos (Tabla 6)

FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA FUGA ANASTOMÓTICA EN LA CIRUGÍA COLORRECTAL	
Factores de Riesgo relacionados con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> - EDAD ≥ 70 AÑOS - SEXO VARÓN - HÁBITO TABÁQUICO/ENÓLICO - ASA ≥ III - IMC > 30 Kg/m² - DM*, EPOC*, CARDIOVASCULAR ENFERMEDAD - MALNUTRICIÓN (↓ 10 % PESO, ALBÚMINA <3 g/dl) - ENFERMEDAD DE CROHN
Factores de riesgo relacionados con la cirugía	<ul style="list-style-type: none"> - CIRUGÍA URGENTE - CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA - OBSTRUCCIÓN INTESTINAL - DURACIÓN CIRUGÍA > 3 HORAS - ANASTOMOSIS < 7 CM MARGEN ANAL - SEPSIS ABDOMINAL INTRAOPERATORIA - ETM - MOVILIZACIÓN ANGULO ESPLÉNICO - TENSIÓN EN ANASTOMÓSIS

Tabla 6. "Factores de riesgo implicados en la fuga anastomótica en la cirugía CCR" ^{148,160-167}

E. DESNUTRICIÓN

E.1 CONCEPTO Y PREVALENCIA. CLASIFICACIÓN

Definir el concepto de desnutrición es complejo, tal y como lo demuestra el hecho de los múltiples intentos realizados a lo largo de la historia, no existiendo una definición que esté universalmente aceptada. El concepto de desnutrición ha variado con relación a la adquisición y actualización de conocimientos junto a la aparición de nuevos métodos de valoración del estado nutricional. Como consecuencia, encontramos numerosas definiciones, si bien ninguna puede considerarse como universal, completa o definitiva. Algunas de las más relevantes son : “ Estado patológico que resulta del consumo inadecuado de uno o más nutrientes esenciales y que se manifiesta o descubre clínicamente por pruebas bioquímicas de laboratorio y antropométricas (Caldwell)³⁴; y “ trastorno de la composición corporal, caracterizado por un exceso de agua extracelular, déficit de potasio y déficit de tejido graso e hipoproteinemia, que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y tratamiento “ (Sitges)³⁵. También encontramos definiciones donde algunos autores utilizan elementos relacionados con la expresión clínica y bioquímica, con la funcionalidad o con el concepto etiopatogénico de la misma como, más recientemente, ha mostrado un consenso escrito por un Comité Internacional formado por expertos de varios continentes (ASPEN – ESPEN)¹⁷⁶. La OMS, por su parte, define la desnutrición como la ingesta insuficiente de alimentos de forma continuada, que es insuficiente para satisfacer las necesidades de energía alimentaria, sea por absorción deficiente y/o por uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos¹⁷⁷.

La importancia de un correcto estado de nutrición en el paciente médico o quirúrgico se ha demostrado en los últimos años, pese a que desde antiguo se conoce la

relación sutil que existe entre enfermedad y hambre. La desnutrición continúa siendo la causa más frecuente de mortalidad y uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, afectando de forma muy especial a un colectivo concreto como es el de los sujetos hospitalizados, donde la incapacidad y la enfermedad son comunes, tomando entidad propia bajo la denominación de desnutrición hospitalaria¹⁷⁸.

La desnutrición en el paciente hospitalizado es el resultado de la compleja interacción que se produce entre enfermedad, alimentación y nutrición. Cuando el estado nutricional del paciente es deficiente, se compromete el retraso en la recuperación, se prolonga la estancia hospitalaria, se incrementa la tasa de reingresos prematuros, se facilita una mayor susceptibilidad a la infección y se altera sensiblemente la independencia del individuo y su calidad de vida, contribuyendo a aumentar la morbimortalidad y repercutiendo negativamente en los costes sanitarios¹⁷⁹⁻¹⁸³.

El estudio PREDYCES (Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria y Costes Asociados en España) llevado a cabo por la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) en 2010 aporta datos muy relevantes. El estudio se desarrolló en un total de 31 centros hospitalarios de todo el territorio nacional y en condiciones de práctica clínica habitual¹⁸⁴. Entre sus resultados podemos enfatizar que aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes ingresados en un hospital español está en riesgo de sufrir desnutrición (según criterios de test de cribado NRS 2002), cifra que aumenta en pacientes mayores de 70 años (37% frente a 12,3%; $p < 0,001$). Se puede observar que tanto al ingreso como al alta, la mayor prevalencia de desnutrición se concentró en el grupo de edad de pacientes de mayores de 85 años, con un 47% de desnutrición al ingreso y un 50% al alta. La disfagia, las enfermedades neurológicas, las neoplasias, la diabetes

y la enfermedad cardiovascular fueron las patologías que se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de desnutrición¹⁸⁴.

En cuanto a la estancia media de los pacientes, los pacientes con desnutrición, tanto al ingreso o al alta, tuvieron una estancia media hospitalaria significativamente superior (11,5 días frente a 8,5 días, $p < 0,001$, y 12,5 días frente a 8,3 días, $p < 0,001$). En lo referente al aspecto económico, el estudio demostró que, el coste hospitalario fue más elevado en los pacientes que ingresaron con riesgo nutricional, respecto a los que no presentaban riesgo al ingreso (8.207 € frente a 6.798 €; $p < 0,05$), con una diferencia media de 1.409 € por enfermo¹⁸⁴.

La desnutrición relacionada con la enfermedad constituye un problema sanitario de elevada prevalencia y altos costes. Afecta a unos 30 millones de personas en Europa y conlleva un coste asociado de unos 170 mil millones de euros anuales¹⁵. Cabe destacar que, desde los primeros estudios publicados sobre prevalencia de desnutrición hospitalaria hasta los estudios más actuales, los porcentajes de pacientes hospitalizados desnutridos no han variado sustancialmente. Entre las causas de la desnutrición se encuentran la enfermedad, los procedimientos terapéuticos y el escaso énfasis concedido al estado nutricional en la historia clínica, en muchos casos debido al desconocimiento que existe sobre este problema. En este sentido, la formación de equipos multidisciplinares que establezcan métodos para la identificación de la desnutrición y para la administración de terapia nutricional es una forma eficaz de asegurar el correcto estado nutricional de los pacientes hospitalizados.

Observamos que son pocos los trabajos en los que se hace referencia a la prevalencia o incidencia de malnutrición a lo largo de la enfermedad neoplásica, a pesar

de la gran frecuencia con que aparece la desnutrición en el paciente con neoplasia. Los primeros trabajos publicados son los del grupo americano ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)¹⁸⁶ y el de Tchekmedyan de 1995¹². Con los datos publicados en estos dos trabajos se podría concluir que en el momento del diagnóstico de enfermedad neoplásica más del 50% de los pacientes presentan algún tipo de problema nutricional y más del 75% han sufrido pérdida de peso. Además, la malnutrición se va a presentar con más frecuencia en aquellos tipos de cáncer relacionados con el aparato digestivo y con menor frecuencia y severidad de pérdida de peso en las neoplasias de mama o hematológicas y los sarcomas^{12, 186}.

La prevalencia de desnutrición en los pacientes oncológicos se establece entre un 15-20% en el momento del diagnóstico y alcanza valores un 80-90% en los casos de encontrarnos en estadios de enfermedad neoplásica avanzada¹⁸⁷. Entre los factores que van a estar implicados en el deterioro del estado nutricional se encuentran la localización y extensión del tumor, así, en el caso de tumores gástricos y pancreáticos ocasionan un deterioro nutricional rápido y progresivo, presente ya en numerosas ocasiones en el momento del diagnóstico (80-85%), mientras que en los pacientes con CCR la prevalencia de desnutrición es menor (45-60%)^{188,189}.

E.2 CAUSAS Y CONSECUENCIAS

E.2.1 Causas

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente son especialmente propensos a presentar alteraciones nutricionales debido a la patología que motiva su ingreso, el período de ayuno condicionado por la técnica quirúrgica, especialmente en cirugía

digestiva, y las posibles complicaciones post-operatorias que producen una persistencia del estado catabólico.

Destacar, que la propia enfermedad oncológica del paciente, que puede llevar implicada imposibilidad de una correcta alimentación (sobre todo en neoplasias digestivas) y un aumento en sus requerimientos nutricionales, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos e incluso en ocasiones la falta de conciencia de los profesionales sanitarios sobre la importancia de la desnutrición en la evolución del paciente, constituyen causas que pueden favorecer el aumento de desnutrición en los pacientes oncológicos hospitalizados ^{35,190-192}(Tabla 7).

AUTOR	CAUSA
SITGES-SERRA	<ul style="list-style-type: none"> - SITUACIÓN PREVIA PROLONGADA DE AYUNO O SEMIAYUNO - AUMENTO DE REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES POR LA ENFERMEDAD DE BASE - ABUSO DE SUEROS SALINOS Y GLUCOSADOS QUE NO APORTAN LA SUFICIENTE CANTIDAD DE NUTRIENTES - MAL APROVECHAMIENTO DE LOS NUTRIENTES - PÉRDIDAS EXTRAORDINARIAS COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PROCESO DE BASE
BUTTERWORTH Y WEINSER	<ul style="list-style-type: none"> - AUSENCIA DE REGISTROS DE ESTATURA Y PESO - REPARTO DEL PERSONAL A INTERVALOS FRECUENTES - RETRASO DE LAS COMIDAS POR CAUSAS DIAGNÓSTICAS - FALTA DE RECONOCIMIENTO DE LAS NECESIDADES NUTRICIONALES COMO CONSECUENCIA DE LESIONES O ENFERMEDADES - FALTA DE COMUNICACIÓN ENTRE EL MÉDICO Y EL ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN - REPARTO DE RESPONSABILIDAD DE ASISTENCIA AL ENFERMO - RETRASO DEL APOYO NUTRICIONAL HASTA QUE EL ENFERMO SE ENCUENTRA EN UN ESTADO DE DEPLECIÓN AVANZADO - INFRAUTILIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DISPONIBLES PARA VALORAR EL ESTADO NUTRICIONAL

	<ul style="list-style-type: none"> - FALTA DE RECONOCIMIENTO DEL PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LA INFECCIÓN - REALIZACIÓN DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS SIN COMPROBAR SI EL PACIENTE ESTÁ ÓPTIMAMENTE NUTRIDO
JOHNSTON	<ul style="list-style-type: none"> - FALTA DE SUPERVISIÓN DE LA INGESTA POR EL EQUIPO MÉDICO O DE ENFERMERÍA - IMPOSIBILIDAD DE CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES - LA RESPONSABILIDAD DE LA DIETA SUELE RECAER EN LOS MIEMBROS MENOS ENTRENADOS - ANOREXIA ASOCIADA CON EL TEMOR, EL MALESTAR Y LA ALTERACIÓN DE LA DIETA - FALTA DE REVISIÓN DE LAS INGESTAS NUTRITIVAS

Tabla 7. "Causas de desnutrición hospitalaria" ^{35,190-192}

Podemos diferenciar 4 grandes mecanismos por los que puede aparecer desnutrición en el paciente con neoplasia digestiva hospitalizado y las causas de la misma ^{188,190,193}

(Tabla 8):

- Escaso aporte de energía y nutrientes.
- Alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes
- Aumento de las necesidades.
- Alteraciones en el metabolismo de los nutrientes

1. Relacionadas con el tumor:
<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones del aparato digestivo - Alteraciones metabólicas - Producción de sustancias caquetizantes
2. Relacionadas con el paciente:
<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia y caquexia cancerosa - Factores psicológicos
3. Relacionadas con el paciente:
<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía - Radioterapia - Quimioterapia

Tabla 8. "Causas de Desnutrición en el paciente oncológico" ^{188,190,193}

5.2.2 Consecuencias clínicas de la desnutrición

La desnutrición en el paciente oncológico produce una disminución de masa muscular lo cual lleva asociada una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, ya que, aumenta la dependencia de cuidados por terceros (familiares o cuidadores) y disminuye su calidad de vida. Como consecuencia de la pérdida progresiva de peso aparece la astenia e inactividad, que contribuyen aún más a disminuir en mayor grado la capacidad funcional del paciente por desarrollo de atrofia muscular. También el diafragma y otros músculos respiratorios sufren atrofia e inducen un deterioro funcional en la capacidad respiratoria. Igualmente, se producen alteraciones cardíacas debido a una disminución de la masa miocárdica y de alteraciones de las miofibrillas, con trastornos de la conducción eléctrica y deterioro funcional con disminución del gasto cardíaco¹⁹⁴.

La malnutrición energético-proteica que se produce en este tipo de pacientes también afecta a su inmunocompetencia, viéndose afectada principalmente la inmunidad celular y por tanto, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes¹⁹⁵.

La desnutrición también conlleva la alteración de los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la dehiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes sanitarios en estos pacientes^{190, 193, 196,197}.

Las manifestaciones clínicas de la desnutrición son numerosas y su severidad va a estar relacionada con la magnitud y duración de la deprivación nutricional que alcance al paciente ^{190, 193,198-200} (Tabla 9).

ÓRGANO/SISTEMA	MECANISMO	CONSECUENCIAS CLÍNICAS
MÚSCULO ESQUELÉTICO	<p>↓ATP*, ↓CAPTACIÓN GLUCOSA</p> <p>↓CAPACIDAD FUNCIONAL</p> <p>ALTERACIÓN DE CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN</p>	<p>↓FUERZA MUSCULAR, ASTENIA</p> <p>UPP*, DEBILIDAD MUSCULAR, DIFICULTAD PARA DEAMBULAR, ALTERACIÓN AUTONOMÍA DEL PACIENTE</p>
SISTEMA CADIOVASCULAR	<p>↓MASA CARDÍACA (SOBRE TODO VENTRÍCULO IZQUIERDO)</p> <p>↓ÍNDICE CARDÍACO, ↓ RENDIMIENTO CARDÍACO</p>	<p>BRADICARDIA, SÍNCOPE, HIPOTENSIÓN</p> <p>EDEMAS, ALARGAMIENTO DEL QT</p> <p>↑RIESGO DE TVP*, ARRITMIAS</p> <p>↓CAPACIDAD Y TOLERANCIA AL EJERCICIO</p>
APARATO RESPIRATORIO	<p>↓MOVILIDAD TORÁCICA</p> <p>ATROFIA DIAFRAGMÁTICA</p> <p>↓CAPACIDAD VITAL FORZADA Y</p> <p>↑VOLUMEN RESIDUAL =></p> <p>↑COMPLIANCE</p> <p>ALTERACIÓN SISTEMA DE CONTROL DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES</p>	<p>ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRÓNICA TIPO ENFISEMA</p> <p>> RIESGO DE BRONCONEUMONÍAS</p>
TRACTO GASTROINTESTINAL E HÍGADO	<p>↓ SECRECIÓN DE IGA*</p> <p>ALTERACIÓN DE ENTEROCITOS: ATROFIA MICROVELLOSIDADES,</p> <p>↓ABSORCIÓN INTESTINAL</p> <p>↑PERMEABILIDAD INTESTINAL</p> <p>↑PRODUCCIÓN CUERPOS CETÓNICOS</p> <p>↑NEOGLUCOGÉNESIS</p>	<p>ANOREXIA</p> <p>GLOSITIS ATRÓFICA</p> <p>NAUSEAS, VÓMITOS, DIARREA, GASTRITIS HEMORRÁGICA</p> <p>MALDIGESTIÓN, MALABSORCIÓN</p> <p>ESTEATOSIS HEPÁTICA</p>
SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO	<p>↓ INSULINA, IGF-1*, T3, T4</p> <p>↓TESTOSTERONA, ESTRÓGENOS, LHRH*</p> <p>↑ACTH*</p> <p>↓ÍNDICE METABÓLICO BASAL</p>	<p>AMENORREA</p> <p>HIPOTERMIA</p> <p>DEBILIDAD MUSCULAR, CONFUSIÓN, ALTERACIÓN DE LA COORDINACIÓN</p>
SISTEMA INMUNE	<p>MECANISMOS DE RESPUESTA NO ESPECÍFICA:</p> <p>ALTERACIÓN FUNCIÓN CPA* DE LOS MACRÓFAGOS</p> <p>ALTERACIÓN FUNCIÓN BACTERICIDA DE PMN*</p> <p>↓CITOKINAS POR MACRÓFAGOS</p> <p>↓REACTANTES DE FASE AGUDA</p> <p>↓C3, C4 DEL COMPLEMENTO</p> <p>INMUNIDAD CELULAR</p>	<p>↑RIESGO DE INFECCIONES</p>

	↓LINFOCITOS T-HELPER ALTERACIÓN COCIENTE CD4/CD8 ↓LINFOCINAS POR LINFOCITOS-T ACTIVADOS ↑ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA	
PIEL Y FANERAS	DÉFICIT DE MICRONUTRIENTES ADELGAZAMIENTO ↓ELASTICIDAD	ENLENTECIMIENTO CICRATIZACIÓN PIEL SIN BRILLO, SECA, UPP PELO QUEBRADIZO
ESFERA PSICOLÓGICA	DÉFICIT MICRONUTRIENTES	DEPRESIÓN, ANSIEDAD ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Tabla 9. "Mecanismos y consecuencias clínicas de la desnutrición" 190, 193, 198-200

E.3. EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La valoración del estado nutricional del paciente debe realizarse al diagnóstico de la enfermedad tumoral y, de forma secuencial, a lo largo de la evolución de la misma. Por ello, sería necesario disponer de un método que permitiera realizar una de valoración del estado nutricional que sea sencillo de realizar, reproducible, pueda ser llevado a cabo por personal sanitario, de bajo coste y capaz de identificar a aquellos pacientes que presenten déficit nutricional o riesgo de malnutrición.

Habitualmente se han utilizado métodos antropométricos, bioquímicos, encuestas dietéticas y marcadores clínicos para definir el tipo y grado del estado de malnutrición del paciente. Actualmente, se propone la valoración subjetiva global como un método de para llevar a cabo la evaluación del estado nutricional apropiado.

5.3.1 Valoración Antropométrica

El **peso** y la **talla** son las medidas antropométricas más sencillas y económicas de obtener y además suponen un buen método de valoración nutricional por su precisión, rapidez y reproductibilidad y coste²⁰¹. Tenemos disponibles tablas específicas que permiten se obtener el peso ideal a través de la talla, sexo y la edad del paciente. También

es útil hacer referencia a la variación en el peso que se ha producido con respecto al habitual y su evolución en el tiempo, porcentaje de pérdida de peso habitual ²⁰²:

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

Un peso inferior al 10% del peso ideal (y una pérdida mayor del 10% con respecto al habitual) se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones debido a desnutrición, sobre todo si la pérdida de peso tiene lugar en un tiempo inferior a seis meses ^{201, 203, 204}. Es decir, el riesgo de complicaciones aumenta con el porcentaje de pérdida y la velocidad de instauración de la misma.

No hay que olvidar situaciones que pueden limitar la utilidad del peso como parámetro para llevar a cabo la valoración nutricional, como es el caso de ascitis, edemas o un gran desarrollo tumoral, ya que, pueden enmascarar situaciones de desnutrición por depleción de grasa y proteínas²⁰⁵.

El **Índice de Masa Corporal (IMC)** o índice de Quetelet es una medida que relaciona el peso con la talla. El IMC queda definido por la siguiente ecuación:

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

Se define, según la OMS, un estado de malnutrición con valores de IMC inferiores a 18,5 kg/m². Se trata de un buen índice de valoración nutricional en adultos, sin embargo, no ocurre lo mismo en población infantil, donde no es muy adecuado, ya que varía con las distintas fases del desarrollo. Se consideran obesidad en sus diferentes grados los valores > 30kg/m² ²⁰⁶.

La medida de los **pliegues cutáneos** y la **circunferencia muscular del brazo** son un método también aceptado para valorar la grasa corporal y el compartimento muscular. La medición más habitual es la del pliegue tricípital y el perímetro del brazo. Existen tablas de referencia que nos aportan los valores medios para un grupo de pacientes de la misma edad y sexo. Sin embargo, su utilidad va a estar limitada por la presencia de edemas o situaciones de encamamiento del paciente ^{201, 202, 205}.

5.3.2 Parámetros bioquímicos

- **Proteínas plasmáticas**

La concentración plasmática de proteínas como albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligadora del retinol (RBP) es un buen reflejo del estado del compartimento proteico visceral (Tabla 10)²⁰⁵. Hay que reseñar que se trata de proteínas de síntesis hepática, que pueden circular unidas a otras sustancias, son reactantes de fase aguda negativos y disminuyen en respuesta a traumatismos, cirugía, infecciones y otros procesos agudos, lo que va a influenciar sobre sus niveles plasmáticos.

	VALOR NORMAL	DEPLECIÓN LEVE	DEPLECIÓN MODERADA	DEPLECIÓN GRAVE
RBP	2,6-7 mg/dl	2-2,6 mg/dl	1,5-2 mg/dl	< 1,5 mg/dl
TRANSFERRINA	250-350 mg/dl	150-250 mg/dl	100-150 mg/dl	< 100 mg/dl
PREALBÚMINA	18-28 mg/dl	15-18 mg/dl	10-15 mg/dl	< 10 mg/dl
ALBÚMINA	3,5-4,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	2,1-2,7 g/dl	< 2,1 g/dl

Tabla 10. "Evaluación estado nutricional en el paciente oncológico"²⁰⁵

La **albúmina** es una proteína de vida media larga, aproximadamente de unos 18 días, lo que condiciona que sea poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional, y, por tanto, no es un buen parámetro de cambios nutricionales agudos. Es

posible encontrar un descenso plasmático de albúmina sin que exista un déficit nutricional asociado (enfermedad hepática o renal con síndrome nefrótico o en enteropatías pierde proteínas). También encontramos situaciones de expansión de volumen (sepsis, traumatismo, cirugía) en las se puede observar hipoalbuminemia por dilución. 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^{205, 207}.

La **transferrina** es una proteína con una vida media más corta que la albúmina (8 días), por lo que es más sensible ante cambios nutricionales. Es necesario conocer que su concentración puede estar falseada en estados de depleción o exceso de hierro, elevada o disminuida respectivamente²⁰⁵.

La **prealbúmina** tiene una vida media de 2 días, lo que la hace más sensible para detectar cambios en el estado nutricional. Se eleva rápidamente en respuesta al tratamiento nutricional, y tiene una buena correlación con el balance nitrogenado. Un descenso en los niveles de prealbúmina se acompaña de complicaciones hasta en un 40% de los casos²⁰⁵.

La **proteína ligadora del retinol (RBP)** tiene una vida media de 12 horas. Sus concentraciones plasmáticas se encuentran elevadas en ancianos y ante una situación de fallo renal o estado catabólico agudo, por lo que su utilidad clínica en la valoración de la desnutrición es menor²⁰⁵.

- **Proteínas somáticas**

La eliminación de creatinina es un buen reflejo de la masa muscular y la masa libre de grasa, ya que se trata del producto final de degradación de la creatina. El **índice de creatinina-altura** se ha propuesto como el más útil en la clínica, ya que se mantiene independiente ante la presencia de edemas o variación en la composición corporal y por tanto, permite una cuantificación aproximada del déficit de masa muscular en casos de malnutrición. Este índice se define²⁰⁵:

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

Se considera normal un valor de este índice por encima del 80%, mientras que valores entre el 60-80% sugieren un déficit moderado de masa muscular y valores inferiores al 60% un déficit grave²⁰².

El **balance nitrogenado (BN)**, diferencia entre el aporte de nitrógeno y las pérdidas urinarias, cutáneas y gastrointestinales, es una herramienta útil en pacientes hospitalizados, con nutrición enteral o parenteral, para estimar la pérdida diaria de nitrógeno, calculando las proteínas que debemos aportar al paciente para obtener un balance nitrogenado equilibrado²⁰⁵.

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

- **Componente graso**

El **colesterol total** también es un parámetro que se utiliza para valorar el aspecto calórico de la desnutrición. En los pacientes afectados por diferentes grados de estrés metabólico, el colesterol sérico puede comportarse como un reactante de fase aguda. Si a esta situación sumamos un estado de desnutrición del paciente, la hipocolesterolemia actúa como factor predictor de un incremento de la morbilidad y mortalidad ²⁰⁸⁻²¹⁰.

- **Sistema inmunitario**

La capacidad de respuesta inmunitaria, afectada en la desnutrición, puede medirse con diversos parámetros. Valores inferiores a 1600 linfocitos/ μ l son considerados como indicadores de una malnutrición leve^{209, 211}. El valor predictivo de estas determinaciones se muestra alterado ante situaciones como es el tratamiento quimioterápico, el uso de corticoides, tras una intervención quirúrgica y edad avanzada entre otros²⁰².

5.3.2 Métodos de Cribado Nutricional

El cribado nutricional es una herramienta de evaluación del estado nutricional rápida y sencilla de realizar, cuyo objetivo principal es detectar individuos desnutridos o en riesgo desnutrición. A partir de esta identificación, en los pacientes con cribado positivo se debe realizar una valoración completa que permitirá establecer su diagnóstico y un plan nutricional acorde a sus necesidades.

Existen numerosos cuestionarios para el cribado nutricional. Uno de los más difundidos y empleados en pacientes hospitalizados, ya que cuentan con el respaldo de sociedades científicas internacionales de nutrición como la ESPEN es el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)⁴⁹. Los expertos de la ASPEN para establecer un diagnóstico nutricional recomiendan en sus guías del año 2002 utilizar la Valoración Global Subjetiva (VGS)²¹².

Según la guía RICA se recomienda realizar un cribado nutricional a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía mayor⁵¹.

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

El NRS-2002 consta de cuatro preguntas iniciales en las que se valoran:

- La presencia de un $IMC < 20,5 \text{ kg/m}^2$
- La pérdida de peso no intencional en los últimos 3 meses
- La reducción de la ingesta en la última semana
- La presencia de enfermedad grave

Si alguna de estas premisas es positiva, se realiza el cribado completo, donde se tiene en cuenta el porcentaje de pérdida de peso, la ingesta, el tipo de enfermedad y la edad. Con todo ello, los pacientes se clasifican en aquellos con riesgo nutricional y aquellos sin riesgo nutricional (Figura 15). Es un método sencillo con elevada sensibilidad y baja especificidad.

Su capacidad predictiva ha sido documentada al aplicarlo a un análisis retrospectivo de 128 estudios controlados y randomizados de soporte nutricional⁴⁹.

	Sí	No
IMC < 20,5		
¿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?		

Estado nutricional		Severidad de la enfermedad	
Normal 0 puntos	Estado nutricional normal	Normal 0 puntos	Requerimientos nutricionales normales
Leve 1 punto	Pérdida de peso mayor al 5% en 3 meses o ingesta energética del 50-75% en la última semana.	Leve 1 punto	Pacientes con fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas, pacientes en hemodiálisis, pacientes oncológicos, diabéticos, etc.
Moderado 2 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 2 meses o IMC entre 18,5 y 20,5, más deterioro del estado general o una ingesta energética del 25-60% en la última semana.	Moderado 2 puntos	Cirugía mayor abdominal, pacientes con neumonía severa, neoplasias hematológicas.
Severo 3 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 1 mes (más del 15% en 3 meses) o IMC menor de 18,5, más deterioro del estado general o una ingesta energética del 0-25% en la última semana.	Severo 3 puntos	Pacientes con traumatismo de cabeza, pacientes críticos en UCI, pacientes trasplantados, etc.
Score:	+	Score:	= Total Score

EDAD: si el paciente es mayor de 70 años, debe agregarse 1 punto al score total.
SCORE: mayor o igual a 3, el paciente se encuentra bajo riesgo nutricional, por lo que debe iniciarse lo antes posible la terapia nutricional.
SCORE: menor de 3, el paciente debe ser evaluado semanalmente; si se sabe que el paciente debe someterse a una situación de riesgo, la terapia nutricional debe ser considerada lo antes posible.

Figura 15. "Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)"⁴⁹

- **Valoración Subjetiva Global (VSG)**

Se trata de un método de estimación del estado nutricional a través de la historia clínica y la exploración física del paciente. Los datos obtenidos de la historia clínica son la evolución del peso, variación en la ingesta dietética, síntomas gastrointestinales digestivos presentes en las últimas dos semanas, capacidad funcional y los requerimientos metabólicos. Dentro del examen físico se evalúa la pérdida de grasa subcutánea, musculatura y la presencia de edema o ascitis²¹³. 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 índice pronóstico nutricional.

La VGS y su forma adaptada al paciente oncológico (VGS-GP), pueden utilizarse para predecir qué pacientes van a requerir una intervención nutricional y cuáles se van a beneficiar de un soporte nutricional específico.

Los datos obtenidos permiten clasificar 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 ≥ 9 indica la necesidad de implementar tratamiento nutricional²⁰⁵.

E.4. ABORDAJE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO

El manejo perioperatorio tradicional de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal llevaba asociado una serie de prácticas (preparación mecánica intestinal, ayuno prolongado durante el perioperatorio, cirugía abierta, descompresión nasogástrica, utilización de drenajes profilácticos, reposo absoluto, etc.) que se han visto modificadas por la evidencia científica derivada del uso de programas de rehabilitación multimodal (cirugía fast track)^{214, 215}, los cuales han demostrado favorecer una rápida recuperación del paciente disminuyendo la estancia hospitalaria y los costes asociados, sin que se produzca un incremento de la morbilidad y mortalidad^{31, 216-220}.

Desde un punto de vista nutricional, podemos resumir sus objetivos en la integración de la nutrición en el manejo global del paciente, evitar ayunos preoperatorios prolongados, introducir la dieta oral tan pronto como sea posible tras la cirugía, controlar

los parámetros metabólicos, disminuir los factores que pueden promover los estados catabólicos o que dañen la función gastrointestinal y la movilización precoz²²⁰.

La ESPEN en su guía del 2006 y en la actualización posterior en 2017 establece una serie de pautas con diversos grados de recomendación según la evidencia científica²²⁰⁻²²³, en relación con el soporte nutricional enteral en el pacientes quirúrgico. Entre estas premisas establece que el uso de suplementos orales, independientemente 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 (grado de recomendación A)^{220,221}.

E.5 INMUNONUTRICIÓN

La capacidad para modular la actividad del sistema inmunológico a través del aporte de nutrientes específicos o farmaconutrientes se denomina inmunonutrición. Estos, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera mucosa y colaboran en la modulación de la reacción inflamatoria local, sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica^{224,225}.

Las dietas que contienen inmunonutrientes van a llevar a cabo su función suprimiendo la liberación difusa y exagerada de radicales superóxido y citocinas provenientes de la activación específica de los neutrófilos y macrófagos²²⁵ 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 donde se lleva a cabo el procesamiento de los antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunológica (Figura 16). Nos encontramos con 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 Peyer²²⁴ (Figura 16).

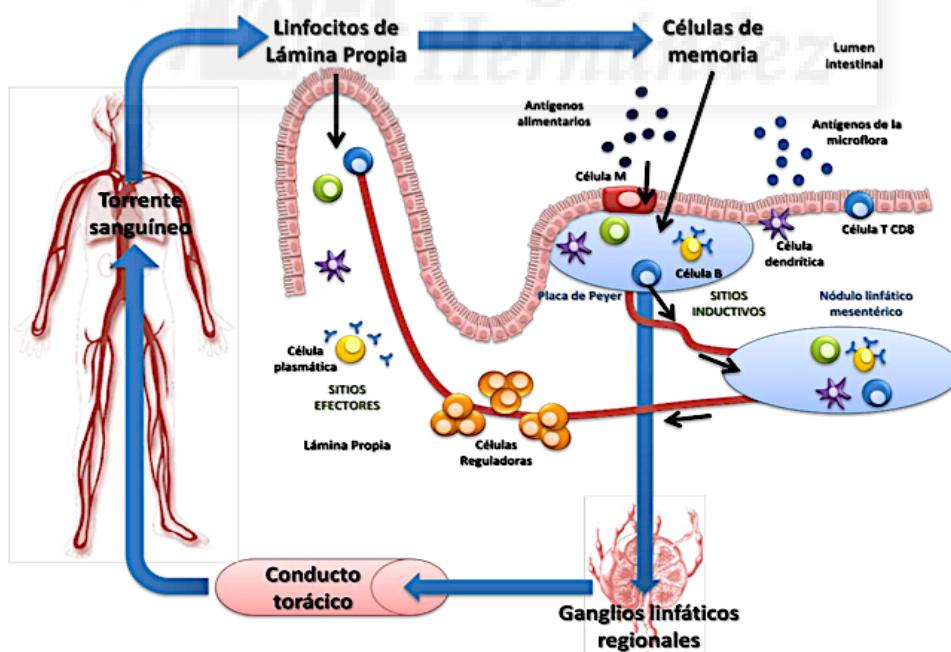


Figura 16. "Esquema de circuito de integración entre la inmunidad intestinal y la inmunidad sistémica"²²⁴

Este concepto de inmunonutrición engloba una serie de substratos que, si bien en un principio parecen actuar por distintos mecanismos, se ha visto que globalmente mejoran in vitro las pruebas de función inmune. Entre estos inmunonutrientes debemos considerar los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, a la arginina y su metabolito, el óxido nítrico, la glutamina, los nucleótidos y determinados micronutrientes con actividad antioxidante²²⁶.

- **Ácidos grasos ω -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. Los ácidos grasos ω -3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) al competir con el ácido araquidónico por los sistemas enzimáticos que comportan la génesis de prostaglandinas, reducen los niveles plasmáticos y tisulares de los prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos con efectos proinflamatorios, inmunosupresores y vasoconstrictores. Además, sin que se conozca completamente el mecanismo, esta serie de ácidos grasos modifican la producción de citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio^{14,15}.

La suplementación con ácidos grasos de cadena larga puede ser resultar 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, además de evitar que las células T tengan sufran una hiperreacción en el proceso inflamatorio^{225,227,228}.

- **Glutamina**

La glutamina es un aminoácido no esencial ampliamente distribuido por el organismo y producido principalmente a nivel muscular, que puede llegar a convertirse en esencial bajo determinadas situaciones de estrés como la sepsis, cirugía mayor o grandes quemados donde la producción endógena no cubre las necesidades y se debe realizar un aporte extrínseco. En las situaciones previamente citadas, puede llegar a disminuir hasta un 50% y se asocia con un aumento de la mortalidad²²⁹.

Este aminoácido tiene un papel relevante en el sistema inmunitario por múltiples vías: como 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 rápida²³⁰.

Una de las principales funciones de la glutamina es como sustrato energético de las células de replicación rápida, como las de la mucosa intestinal (enterocitos y coloncitos), que fundamenta su papel protector e incluso restaurador del tubo digestivo. De ahí, que los suplementos orales de glutamina puedan mejorar la atrofia intestinal que produce su déficit, evitando la translocación bacteriana^{225,227,231,232}.

- **Arginina**

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial, ya que en determinadas circunstancias, como en las fases de crecimiento acelerado (recién nacidos), en situaciones de estrés (donde la demanda sobrepasa la capacidad de formación) y en algunas situaciones de disfunción renal o intestinal, es necesario su aporte exógeno llegando a convertirse en esencial.

La arginina es uno de los aminoácidos metabólicamente más versátiles que existen ya que, además de servir como precursor para la síntesis de importantes moléculas como la urea, el óxido nítrico o las poliaminas, desempeña otras funciones fisiológicas importantes. Es capaz de estimular la secreción de hormonas como la insulina, el glucagón, las catecolaminas, la prolactina y la hormona del crecimiento, lo que explica en parte el beneficio obtenido al suplementar con ella la dieta de los pacientes en situaciones catabólicas²³³.

Por otro lado, el óxido nítrico es un 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 ²²⁵.

- **Nucleótidos**

Los nucleótidos son compuestos derivados de la purina o la pirimidina y precursores de los ácidos nucleicos (ácido ribonucleico o ARN y ácido desoxirribonucleico o ADN). Están implicados en muchos procesos celulares y juegan un papel fundamental en funciones estructurales, metabólicas, reguladoras y energéticas. Son las unidades básicas a partir de las cuales se forman los ácidos nucleicos (ARN y ADN), imprescindibles para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la división celular. En las últimas décadas, se ha constatado que participan en funciones importantes del organismo, además de las citadas previamente, principalmente en la proliferación y desarrollo tisular, en el metabolismo lipídico, en el desarrollo del sistema inmune y en la microbiota intestinal²³⁶.

Dado el grado de dificultad que existe para disponer de estudios con un número importante de pacientes tratados con inmunonutrición que permita su validación, tienen interés los metaanálisis publicados, puesto que pretenden analizar el máximo número posible de pacientes ²³⁷⁻²³⁹.

Por un lado, Heys et al realiza un metaanálisis sobre 11 trabajos que incluyen 1.009 pacientes críticos y pacientes con neoplasias gastro-intestinales. Los resultados del metaanálisis muestran que disminuyen significativamente tanto la tasa de infecciones como los días de estancia hospitalaria en aquellos pacientes que reciben inmunonutrición frente a los tratados con soporte nutricional enteral estándar ²⁴⁰.

Otros metaanálisis de Wyncoll et al con un mayor número de pacientes, un total de 1.482, no observó efecto beneficioso del uso de inmunonutrición sobre la mortalidad, pero sí que sobre la reducción de la tasa de infección, días que los pacientes permanecieron conectados a un respirador y estancias hospitalarias²⁴¹.

En 2001 Heyland y cols.²⁴² compararon dietas con 2 o más inmunonutrientes con respecto de fórmulas de nutrición enteral estándar en pacientes sometidos a cirugía mayor y críticos: traumáticos, quemados, sépticos. En este metaanálisis se observó que las complicaciones infecciosas y la tasa de estancia hospitalaria fue menor en los pacientes con inmunonutrición, estos resultados se acentuaron aún más en los subgrupos de pacientes con traumatismo, quirúrgicos o quemados.

Con respecto a los trabajos realizados solo en soporte postoperatorio, se demuestra una menor incidencia de infecciones y de estancia hospitalaria, aunque no existen variaciones en la mortalidad. Posteriormente el mismo grupo, diseña un estudio con fórmulas normoproteicas, detectando una menor tasa de infecciones y complicaciones de la herida en el grupo con inmunonutrición ²⁴³.

En el año 2012 se publicó un meta-análisis de 19 estudios aleatorizados que engloban 2331 pacientes con cáncer digestivo donde se demuestra que la inmunonutrición perioperatoria es efectiva, segura y reduce la estancia hospitalaria y las complicaciones e infecciones postoperatorias. En el mismo, se compara la inmunonutrición en régimen preoperatorio, postoperatorio y perioperatorio con la dieta normal evidenciándose una mejora de la morbilidad en la inmunonutrición frente a dieta normal y sin diferencias entre los distintos regímenes²⁴⁴.

Un metanálisis publicado en el año 2014 por Hegazi y cols donde analiza tan solo el aporte de inmunonutrientes de manera preoperatoria e incluye 8 estudios randomizados no observa ventajas frente a una suplementación enteral clásica²⁴⁵.

Por último, en un metanálisis Wong y cols que incluye a más de 2000 pacientes operados de cáncer gastrointestinal superior se observó una clara diferencia de la inmunonutrición frente a nutrición enteral clásica, en términos de menores tasas de infección y estancia hospitalaria²⁴⁶.

Actualmente son pocos los estudios hasta ahora publicados que combinen cirugía colorrectal e inmunonutrición, y con resultados dispares. Braga y cols en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego demuestran como la administración perioperatorio de suplementos enterales enriquecidos con arginina, ARN y ácidos grasos ω -3 disminuye la tasa de infecciones postoperatorias. En este estudio incluyen 171 pacientes (85 en el grupo que recibieron inmunonutrición y 86 en el grupo control, de los cuales 27 y 21 pacientes para el grupo suplementado y control respectivamente presentaban cáncer de colon). Describen una tasa de infecciones del 24% en el grupo control y un 11% en el grupo con suplementos y una $p=0.02$ ¹⁵. El mismo grupo de la Universidad de San Rafael en Milán, realizan otro interesante estudio, en el que comparan 4 grupos, un grupo con suplementos preoperatorios de arginina y ácidos grasos ω -3

preoperatoriamente durante 5 días, otro grupo con suplementos pre y postoperatoriamente, un tercer grupo con suplementos estándar, normocalórico y normoprotéico y un último grupo sin suplementos. Comunican una tasa global de infección del 12% en el grupo preoperatorio, 10% en el perioperatorio, 32 % en el grupo control y 30% en el grupo convencional con una $p < 0.04$ al analizar conjuntamente los grupos que recibieron inmunonutrición respecto a los que no. Así mismo, comunican una mejor respuesta inmune, y aumento de la microperfusión y oxigenación intestinal. Igualmente, no encuentran beneficio adicional en la prolongación postoperatoria de la inmunonutrición²⁴⁷.

Horie y cols describen como la inmunonutrición preoperatoria puede disminuir la tasa de infección del sitio quirúrgico. En su estudio, publicado en 2006, incluyen un total de 67 pacientes normo-nutridos, 33 que recibieron un aporte nutricional suplementario con arginina, nucleótidos y ácidos grasos ω -3 durante 5 días previos a la cirugía y un grupo control de 34 pacientes que no recibieron aporte ninguno. Describen un 0% de infección superficial del sitio quirúrgico en el grupo a estudio y un 11,8% en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, estas diferencias no se observan en caso de infección profunda o intraabdominal con un 0% para el grupo con suplementos nutricionales y un 0 y 2, 9% respectivamente para el grupo control²⁴⁸.

Hay que destacar de igual modo, que no todo lo publicado demuestra el beneficio de la inmunonutrición en términos de infección postoperatoria. Helminen y cols concluyen tras estudiar 50 pacientes que fueron sometidos a cirugía gastrointestinal de forma electiva y que recibieron suplementos nutricionales con arginina, ácidos grasos ω -3 y RNA y 50 pacientes que conformaban el grupo control (26 y 25 pacientes con cáncer de colon en cada grupo) que no existe un ningún beneficio al prescribir de forma rutinaria

inmunonutrición, al presentar 28% de complicaciones infecciosas el grupo con inmunonutrición y un 24% el grupo control ($p>0.05$)²⁴⁹. Idénticos resultados a los presentados por Sorensen y cols sobre 148 intervenidos de forma electiva por cáncer colorrectal y por Finco y cols sobre 28 pacientes intervenidos por patología colorrectal mediante abordaje laparoscópico²⁵⁰.

También es conocido, el hecho de que la inmunosupresión postoperatoria se asocia a un crecimiento tumoral, invasión y metástasis. La actividad de las células *natural killer* (NK), citotóxicas para muchas células tumorales, es suprimida durante este periodo debido al estrés quirúrgico. Da Costa y cols demostraron que el crecimiento tumoral tras cirugía abierta en modelos animales, se debe a supresión de la actividad de estas células²⁵¹. Matsuda y cols describen un aumento de la actividad de las células NK en el grupo suplementado en comparación con la del grupo de control, pero sin mostrar diferencias estadísticamente significativa. Parece que existe un aumento de la población de células CD-4(+) y CD-8(+) que expresan anticuerpos CD-56(+) en la mucosa tumoral de los pacientes con neoplasia de colon tras recibir inmunonutrición, aumento que postoperatoriamente se mantiene en las células CD-8(+)²⁵².

Ates y cols en un estudio donde concluyeron 42 pacientes con cáncer gástrico o de colon, observan un aumento de los niveles de cortisol y proteína C-reactiva como respuesta al estrés quirúrgico tanto en pacientes con aportes de inmunonutrientes por vía enteral como en los que únicamente recibieron nutrición parenteral, sin embargo los niveles del grupo de inmunonutrición se normalizaban antes. Igualmente describen una disminución de las células NK y CD-8(+) en ambos grupos, con una normalización más temprana en el grupo con inmunonutrición. Por último, describen también un aumento en las células CD-4(+) en este mismo grupo. Aumento que también es descrito preoperatoriamente. Por todo ello, concluyen que la nutrición enteral consigue una mejor

respuesta inmune durante el postoperatorio. Se nos presentan resultados que aunque interesantes, por la conocida importancia que la alteración en la población de los linfocitos en tejido tumoral afecta al pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal, necesitan posteriores estudios para deducir el verdadero papel de estos hallazgos en el pronóstico de los pacientes con esta patología²⁵³.

El análisis de los resultados de estos trabajos no resulta, no obstante, tarea fácil. Ello responde a que las muestras de pacientes analizadas son, en general, pocas homogéneas, ya que incluyen pacientes críticos (sin especificar), traumáticos, quemados y pacientes sometidos a cirugía mayor. Además, el soporte nutricional administrado considerado como suplementado inmunonutrientes no siempre son totalmente comparables y, además, la situación y el tiempo de administración de la nutrición varía y engloba tanto a pacientes nutridos en el preoperatorio, como en el postoperatorio o en ambos períodos.

Por otra parte varios autores concluyen que, a pesar del mayor coste que las dietas inmunomoduladoras comporta, su administración reduce significativamente los costes globales de los pacientes tratados porque disminuyen los costes de las infecciones postoperatorias así como los de los días extra de hospitalización^{15,254}.





JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Los estudios disponibles hasta la fecha de realización de este trabajo sobre el papel de la inmunonutrición específicamente en cirugía colorrectal es escasa, ya que, la mayoría de las investigaciones publicadas sobre inmunonutrición en pacientes quirúrgicos no se han llevado a cabo únicamente sobre pacientes con cáncer colorrectal, sino que engloban otras patologías digestivas. Además, hay que tener en cuenta otras limitaciones de estos trabajos como la heterogeneidad de los pacientes incluidos en relación con su patología (benigna y maligna), estado nutricional (normonutridos y malnutridos), variedad de regímenes nutricionales utilizados, cantidades y tiempo de administración de los mismos (preoperatorio, postoperatorio y ambos) y por último, la calidad metodológica de cada uno de los estudios analizados de forma individual. También hay que destacar que los resultados obtenidos son contradictorios.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la mayoría de las investigaciones se han realizado antes de la implantación de estrategias de rehabilitación multimodal o fast-track, por tanto, es desconocido el potencial beneficio que las dietas inmunomoduladoras podrían tener en pacientes sometidos a intervención quirúrgica por cáncer colorrectal siguiendo estos programas.

La finalidad del presente estudio es analizar si la aplicación conjunta de la inmunonutrición en pacientes con cáncer colorrectal junto a un programa de rehabilitación multimodal mejora los resultados de morbi-mortalidad y estancia hospitalaria frente al uso de suplementos nutricionales estándar. Queremos destacar la novedad de este estudio, ya que, en el momento de inicio del mismo no había publicado

ningún trabajo científico donde se analizarán estas tres variables, inmunonutrición, cáncer colorrectal y programa de rehabilitación multimodal.

Por todo lo anteriormente expuesto consideramos que este estudio va a mejorar en el conocimiento de la atención sanitaria del paciente intervenido de cáncer colorrectal, así como la aplicación en la práctica clínica de la inmunonutrición perioperatoria y su influencia en las complicaciones y en los resultados de morbimortalidad postoperatoria.





UNIVERSITAS

HIPÓTESIS

Miguel Hernández

HIPÓTESIS

El uso de suplementos nutricionales enterales enriquecidos con inmunonutrientes en pacientes normonutridos sometidos a cirugía electiva programada por cáncer colorrectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal podría tener un efecto positivo sobre la morbimortalidad y estancia hospitalaria en comparación con el uso de suplementos nutricionales estándar.







OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar si la implementación del aporte de suplementos nutricionales enterales con inmunonutrientes disminuye la morbilidad global frente a la administración de suplementos nutricionales enterales hiperprotéicos en pacientes normonutridos sometidos a cirugía programada por cáncer colorrectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar si el uso de suplementos nutricionales enterales enriquecidos con inmunonutrientes de forma perioperatoria disminuye las complicaciones infecciosas frente a la administración de suplementos nutricionales enterales hiperprotéicos.
2. Estimar el efecto sobre la tasa de complicaciones quirúrgicas del uso de suplementos nutricionales enterales enriquecidos con inmunonutrientes de forma perioperatoria respecto a la administración de suplementos nutricionales enterales hiperprotéicos.
3. Comparar parámetros analíticos y nutricionales en el perioperatorio tras la administración de suplementos nutricionales con inmunonutrientes frente a la administración de suplementos nutricionales enterales hiperprotéicos.
4. Estudiar el efecto del uso de suplementos nutricionales enterales con inmunonutrientes de forma perioperatoria sobre la estancia hospitalaria en comparación con el uso de nutrición enteral hiperprotéica.

5. Valorar si el uso de inmunonutrición perioperatoria influye en la tasa de reingreso hospitalaria en comparación con el uso de nutrición enteral hiperprotéica.

6. Analizar el efecto sobre la mortalidad del uso de una dieta inmunomoduladora administrada de forma perioperatoria en comparación con el uso de nutrición enteral hiperprotéica.



MATERIAL Y MÉTODO



MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, paralelo 1:1, multicéntrico y abierto donde los pacientes recibieron consejo dietético más suplementos nutricionales enterales hiperprotéicos (Grupo 1: HHS ,“ *high-protein supplement*”) frente a consejo dietético más suplementos nutricionales enterales con una fórmula enriquecida con inmunonutrientes (Grupo 2: IEF, “*immune-enhancing feed*”) (Anexo II).

ÁMBITO DEL ESTUDIO

Unidades de coloproctología con experiencia previa en programas de RHMM pertenecientes al Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM) de los hospitales:

- Hospital General Universitario de Elche (Elche)
- Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza)
- Hospital Torrevieja Salud (Torrevieja)
- Hospital La Rivera (Alzira)
- Hospital de Manacor (Manacor)
- Hospital Virgen del Puerto (Plasencia)

MUESTRA DEL ESTUDIO

Durante un periodo comprendido entre enero del 2014 y marzo del 2015 se reclutaron los 264 pacientes en las 6 unidades de coloproctología que participaron en el estudio.

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

ALEATORIZACIÓN

La inclusión de los pacientes en cada una de las ramas de tratamiento se realizó de forma aleatorizada en los centros que participaron en el estudio. La aleatorización se llevó a cabo a través de *<http://www.randomization.com>*.

RECOGIDA DE DATOS

Para la 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 III). 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.

1. Variables relacionadas con el paciente

- Sexo (hombre o mujer)
- Edad (años)
- Talla (m)
- Peso (kg)
- Grado ASA (I-III)
- Comorbilidades

2. Variables relacionadas con la patología

- Estadio según el sistema TNM para el cáncer de colon y recto, desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*¹⁷⁰ 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)¹⁷¹.

3. Variables relacionadas con la inmunonutrición preoperatoria

- Volumen total ingerido (ml)
- Duración de inmunonutrición preoperatoria (días)
- Efectos adversos (nauseas, vómitos, etc.)

4. Variables relacionadas con el estado nutricional preoperatorio (consulta)

- IMC (kg/m²) (objetivado antes de inmunonutrición preoperatoria).
- Proteínas totales (g/dl), Transferrina (mg/dl), Albúmina (g/dl), Prealbúmina (mg/dl), y Linfocitos totales (células/ μ l), Zinc (μ g/dl).

5. Otras variables analíticas analizadas (consulta)

- Hemoglobina (mg/dl), PCR (mg/dl), Creatinina (mg/dl), Urea (mg/dl), Procalcitonina (mg/dl)

6. Variables relacionadas con el manejo preoperatorio inmediato (primer día ingreso)

1. Parámetros analíticos en el preoperatorio.
2. Cumplimiento protocolo Rehabilitación Multimodal o *Fast-Track* (Anexo IV)

7. Relacionadas con el procedimiento quirúrgico

- Tipo de intervención quirúrgica en el intestino grueso (hemicolecotomía derecha, hemicolecotomía derecha ampliada a transversal, hemicolecotomía

izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja, colectomía subtotal y amputación abdominoperineal).

- Técnica de abordaje (laparoscópica o abierta).
- Realización de anastomosis.
- Técnica de anastomosis (forma: manual o mecánica, tipo: latero-lateral, latero-terminal, termino-terminal).

8. Relacionadas con el estado nutricional postoperatorio

- Parámetros analíticos análogos al preoperatorio.

9. Relacionadas con la variable principal

- Complicaciones postoperatorias de los primeros 30 días.
- 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).

10. Otras

- Estancia hospitalaria global (días)
- Tasas/causas de reingreso

SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos vistos en la primera consulta del Servicio de CGD que fueron incluidos en la programación de cirugía electiva por CCR resecable se incluyeron en el estudio de forma secuencial, prospectiva y aleatorizada, previa firma del consentimiento informado y cumplimiento de todos los criterios de inclusión establecidos en el protocolo del estudio.

Desde la consulta de cirugía se estableció la indicación quirúrgica incluyendo al paciente en la lista de espera para la intervención y donde se explicaron los objetivos y posibles riesgos derivados de participar en el estudio. Se les propuso su libre participación en el mismo y la firma del consentimiento informado (Anexo V y VI) por duplicado, entregando copia al paciente.

El día del ingreso se corroboró la adherencia a la ingesta de los suplementos nutricionales orales, así como la tolerancia y 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.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con una edad ≥ 18 años diagnosticados de CCR e incluidos en la programación de cirugía electiva.
- Pacientes sometidos a cirugía CCR electiva resecable con intención curativa de forma programada dentro de un programa RHMM.
- Firma del consentimiento informado para la realización de la cirugía y la inclusión en el estudio (Anexo VI).
- Técnica quirúrgica con resección intestinal, acceso laparoscópico o abierto, con o sin anastomosis intestinal primaria (manual o mecánica).
- Pacientes normonutridos según screening NRS-2002

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Cirugía urgente.

- Pacientes con imposibilidad de alimentación o nutrición por vía oral (disfagia, estenosis esofágica, estenosis pilórica)
- Pacientes con contraindicación para la ingesta de suplementos nutricionales con inmunonutrientes
- Pacientes en tratamiento previo o en el momento del estudio con inmunomoduladores, suplementos de ácidos grasos ω -3 o suplementos nutricionales
- Trastornos psiquiátricos
- Pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular $< 60\text{ml/min}$) o hemodiálisis
- Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Embarazadas o lactancia
- Obstrucción intestinal
- Infección activa de cualquier origen
- ASA $> \text{III}$ (Según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologist*¹⁷³ para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente)
- No aceptación o imposibilidad de seguir protocolo de rehabilitación multimodal
- Necesidad de nutrición enteral (por sonda nasogástrica o nasoyeyunal) o parenteral en el preoperatorio inmediato (15 días).

CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

- Intolerancia a los suplementos orales con inmunonutrientes.
- Deseo expreso del paciente o la familia.
- Revocación del consentimiento por el sujeto para proseguir con el estudio.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los pacientes reclutados se incluyeron de forma aleatoria en una de las ramas de tratamiento:

1. Suplementos de nutrición enteral con una fórmula hiperprotéica , “ *high-protein supplement*” (HHS) (Anexo II).
2. Suplementos nutrición enteral con un fórmula enriquecida con inmunonutrientes, “*immune-enhancing feed*” (IEF) (Anexo II).

1. SOPORTE NUTRICIONAL

NUTRICIÓN PREOPERATORIA

Descripción de cada rama de tratamiento:

1. Nutrición enteral con una fórmula hiperprotéica (HHS)

Además de facilitar al paciente los consejos sobre dieta equilibrada, se prescribió el soporte nutricional con 2 bricks (400ml) al día de suplemento nutricional oral estándar durante 7 días previos a la cirugía. De este modo la intervención nutricional fue HHS.

2. Nutrición enteral con una fórmula enriquecida con inmunonutrientes (IEF)

Además de facilitar al paciente los consejos sobre dieta equilibrada, se prescribió soporte nutricional con 2 bricks (400ml) al día de suplemento nutricional oral con inmunonutrientes durante 7 días previos a la cirugía. De este modo la intervención nutricional fue IEF.

NUTRICIÓN PERIOPERATORIA

La dieta oral que se indicaba durante el perioperatorio se detalla en el anexo VII.

NUTRICIÓN POSTOPERATORIA

Tras la cirugía se inició dieta oral siempre que fue posible, según el protocolo específico de rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal (Anexo IV). Los grupos de tratamiento recibieron los suplementos nutricionales orales (con o sin inmunonutrientes) tras la cirugía, según los grupos de aleatorización, durante 5 días (1 preparado/ 12 horas). Se administró la misma fórmula estándar, HHS o IEF del preoperatorio.

2. EVALUACIÓN DE LA ADHESIÓN DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO

La evaluación de la adhesión al tratamiento durante el preoperatorio y postoperatorio se realizó mediante un diario del paciente (anexo VIII) donde el paciente debía anotar el número de suplementos tomados. Además se recogieron los efectos secundarios gastrointestinales reportados por el paciente.

3. VALORACIÓN NUTRICIONAL

Para la valoración del estado nutricional se incluyó la determinación del peso, talla para la determinación del índice de masa corporal (IMC). Para la medición del peso y talla se utilizó una báscula con tallímetro con una precisión de 0,2 Kg y 0,1 cm respectivamente.

Para el estudio se seleccionaron pacientes normonutridos siguiendo la valoración nutricional NRS-2002 (Figura 15), por ser práctica habitual en los centros participantes. La guía RICA recomienda realizar una valoración nutricional de forma preoperatoria, dejando la elección del método a realizar al usualmente utilizado en cada centro.

4. PROTOCOLO REHABILITACIÓN MULTIMODAL

Todos los pacientes del estudio fueron tratados según el protocolo de *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) que se detalla en el anexo IV.

5. CIRUGÍA

Se recogieron los datos relativos a la cirugía mostrados en el anexo III. Durante el postoperatorio se valoraron complicaciones infecciosas y no infecciosas postoperatorias, la duración de la estancia hospitalaria, el tiempo en unidades de cuidados críticos, el tiempo hasta completar los criterios de alta, cumplimiento de cada uno de los ítems del protocolo de rehabilitación multimodal (Anexo IV),vía función gastrointestinal (incidencia de náuseas o vómitos postoperatorios, primeros movimientos intestinales tras la cirugía) y las complicaciones quirúrgicas surgidas durante el periodo de estudio.

6. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

Todos los pacientes fueron tratados según este protocolo y se basan en los publicados en la guía Infección Herida Quirúrgica Zero del Hospital. El protocolo incluye una ducha con jabón con clorhexidina el mismo día de la intervención, la preparación preoperatoria de la piel con una solución de clorhexidina alcohólica, profilaxis intravenosa antimicrobiana (metronidazol 1,5g y tobramicina 300mg) administrada 30 minutos antes de la incisión, niveles de glucosa perioperatorias inferiores a 200 mg/dl, cambio de guantes cada 90 minutos, mantenimiento de la normotermia perioperatoria del paciente y no realización de preparación intestinal. Se utilizaron suturas de polidioxanona con triclosan con acción antibacteriana (PDS® Plus Antibacterial de sutura; Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE.UU.), y las heridas fueron irrigadas con una solución de

clorhexidina al 2%. La incisión se recubrió con adhesivo tisular de cianoacrilato (Dermabond®; Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE.UU.)²⁷⁰.

7. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO

El tratamiento farmacológico concomitante, el uso de fármacos antibióticos, las complicaciones infecciosas y no infecciosas fueron recogidos durante todo el estudio. Para definir las complicaciones se utilizaron las recomendaciones de la *Center of Disease Control*. Así mismo se recogieron datos relativos a la mortalidad postoperatoria y estancia hospitalaria, definidas respectivamente como desenlace fatal durante la hospitalización tras la cirugía y número de días de ingreso desde la cirugía hasta el alta (Anexo III).

Las complicaciones infecciosas incluyeron: infección de sitio quirúrgico, infección por catéter, infección respiratoria e infección urinaria. Para su diagnóstico fue requisito necesario la presencia de fiebre o sintomatología asociada y la confirmación mediante cultivo microbiológico en los casos en los que se pudo realizar una toma de una muestra.

Para definir la ISQ, que se definió como la infección relacionada con la intervención quirúrgica que ocurre en la incisión quirúrgica, o cerca de ella, durante los primeros 30 de la operación. La ISQ incluye las categorías de: incisional superficial (IIS, afecta a piel y tejido subcutáneo), incisional profunda (IIP, afecta a tejidos blandos profundos) y de órgano-espacio u órgano-cavitaria (IOE, afecta a cualquier estructura anatómica distinta de la incisión manipulada durante la intervención) (Anexo I). Las complicaciones se dividieron en complicaciones menores y mayores. Las complicaciones menores incluyeron eventos de riesgo menores, tales como infección de sitio quirúrgico incisional, infección del tracto urinario, y el íleo postoperatorio (Clavien-Dindo I-II). Las

complicaciones mayores incluyeron las complicaciones que requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica, o incluso ingreso en la unidad de cuidados críticos (Clavien-Dindo III-IV)¹⁷² (Tabla 11).

8. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Las determinaciones analíticas incluyeron:

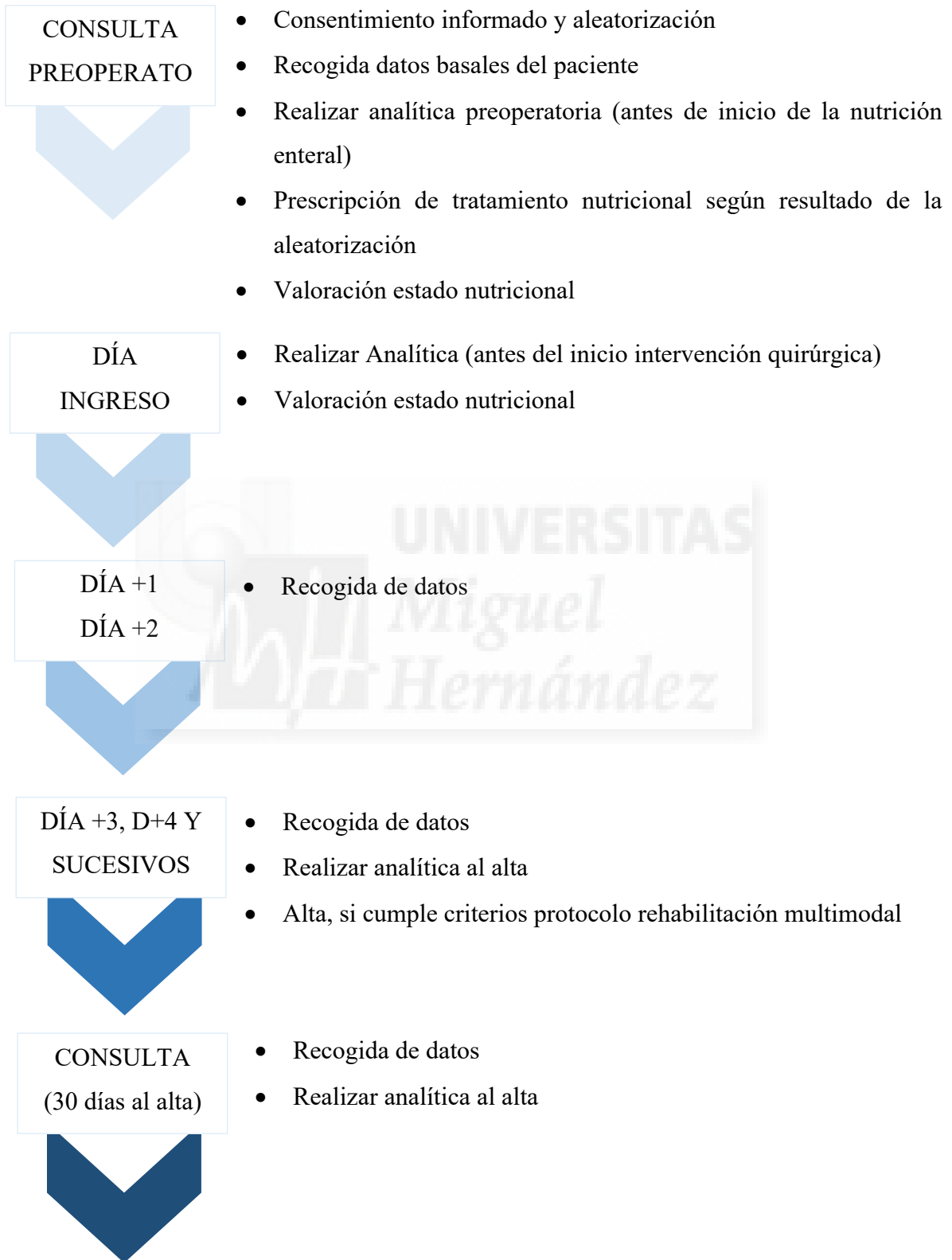
- Hemograma : Hemoglobina, , leucocitos y linfocitos.
- Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, albúmina, pre-albúmina, proteínas totales, proteína C-reactiva, pro-calcitonina, transferrina y zinc.

Las analíticas de sangre se realizaron en el preoperatorio (antes del inicio de la intervención nutricional), al inicio de la intervención quirúrgica durante la inducción anestésica, al tercer día postoperatorio, y al mes postoperatorio.

Complicación	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal.
Menor	
Grado I	Cualquier complicación sin necesidad de tratamiento farmacológico u otra intervención.
Grado II	Cualquier complicación que necesite tratamiento farmacológico u otra intervención menor.
Mayor	
Grado III	Cualquier intervención que necesita intervención quirúrgica, radiológica, endoscópica o multiterapia.
<i>Grado IIIa</i>	Intervención que no requiere anestesia general.
<i>Grado IIIb</i>	Intervención que requiere anestesia general.
Grado IV	Cualquier complicación que requiere de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y soporte vital.
<i>Grado IVa</i>	Disfunción de un solo órgano.
<i>Grado IVb</i>	Disfunción multiorgánica.
Mortalidad	
Grado V	Complicación que determina el fallecimiento del paciente.

Tabla 11. "Clasificación de Clavien-Dindo"¹⁷²

9. CRONOGRAMA



CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La hipótesis de este estudio fue que el uso de inmunonutrición en pacientes con cáncer colorrectal intervenidos dentro de un programa de rehabilitación multimodal podría reducir la tasa de morbilidad postoperatoria global de 30 días. El cálculo del tamaño muestral se realizó en función de la detección de diferencias significativas en el parámetro de principal del ensayo. Asumimos una tasa de complicación postoperatoria del 30% en el grupo control según series de complicaciones publicadas en la bibliografía. Con una tasa de complicaciones postoperatorias esperadas en el grupo que recibe inmunonutrición del 15%, el tamaño muestral calculado necesario para una potencia del 80% y un nivel de significación unilateral del 0,05, es de 119 pacientes por grupo. Asumiendo una tasa de pérdidas del 10% (debido a la falta de cumplimiento, intolerancia, etc.) Se aumentó el tamaño de la muestra a 132 pacientes por grupo (total= 264)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables se recogieron en el cuaderno de recogida de datos (anexo III). El análisis estadístico se hizo con un análisis por intención de tratar. Los análisis estadísticos de las diferencias entre los 2 grupos se realizaron con el software SPSS versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos se presentan como la media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico en su caso. Para los resultados dicotómicos, los grupos de tratamiento se compararon mediante la prueba de χ^2 . Las pruebas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis se utilizaron para los resultados continuos, no distribuidos normalmente. Para los datos continuos, distribuidos normalmente, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Se realizó una estadística descriptiva de las variables cuantitativas y cualitativas. Así mismo se realizó un estudio comparativo de las

variables estudiadas entre los grupos de tratamiento. Las diferencias de proporciones entre grupos se evaluó con el test Chi-Cuadrado.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó siguiendo las directrices internacionales en materia e investigación biomédica con seres humanos (Declaración de Helsinki, Edimburgo 2000), y fue evaluado y aceptado por el CEIC de cada uno de los hospitales participantes, y se rigió por la legislación española en materia de investigación:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (Aprobado por el Comité de Ministros el 19 de Noviembre de 1996. Firmado el día 4 de Abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99).
- 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, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del pacientes y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Este estudio fue inscrito en el registro NCT como NCT02393976.

FINANCIACIÓN

El proyecto cuenta con la financiación de La Fundación Mutua Madrileña (proyecto UGP-13-047).

RESULTADOS

UNIVERSITATIS
*Miguel
Hernández*

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En la figura 17 se muestra el diagrama de flujo CONSORT para los pacientes del estudio. Los 264 pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados en dos grupos: 132 a recibir suplementos de nutrición enteral con una fórmula hiperproteica (HHS), y 132 a recibir suplementos nutrición enteral con un fórmula enriquecida con inmunonutrientes (IEF).

En la rama de pacientes con HHS asignados inicialmente de forma aleatoria, 4 no recibieron intervención dietética y 6 pacientes fueron pérdidas durante el seguimiento. En la rama de pacientes con IEF asignados inicialmente de forma aleatoria, 3 no recibieron intervención dietética y 7 pacientes fueron pérdidas durante el seguimiento. Por lo tanto, finalmente 244 pacientes (n= 122 HHS, n=122 IEF) fueron analizados durante el período del estudio.

La edad media de los pacientes fue de 69 años (41-89). La distribución de pacientes en ambos grupos de estudio fue comparable en edad, sexo, peso, talla, IMC, ASA, comorbilidades y parámetros analíticos y nutricionales. Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente ASA II, con la siguiente distribución según riesgo ASA: I, 14.8% (36); II, 63.9% (156); and III, 21.3% (52).

La característica oncológica de ambos grupos estudiados en cuanto a estadio TNM no mostró diferencias estadísticamente significativas, por lo que fueron comparables a este respecto (Tabla 12).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características analizadas, de forma que los grupos al inicio del estudio fueron comparables (Tabla 12).

En la Tabla 12 se muestran los procedimientos quirúrgicos y técnicas realizados en ambos grupos. Del total de pacientes incluidos en el estudio un 74,6% (182) fueron sometidos a cirugía laparoscópica frente a un 25,4% (62) que fueron intervenidos mediante cirugía abierta. La sigmoidectomía y la hemicolectomía derecha fueron los procedimientos más frecuentemente realizados en ambos grupos (54,1%), no encontrando diferencias entre los grupos en cuanto al procedimiento realizado.

RESULTADOS TRAS 7 DÍAS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL PREOPERATORIA

- CUMPLIMIENTO DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA

Todos los pacientes completaron el tratamiento nutricional preoperatorio con un consumo de 400 ml por día durante 7 días (2 bricks al día). Antes de la intervención quirúrgica, los suplementos nutricionales no redujeron el porcentaje de la ingesta normal de dieta de los pacientes. Los pacientes del grupo consejo dietético siguieron las recomendaciones nutricionales dadas por los especialistas en nutrición.

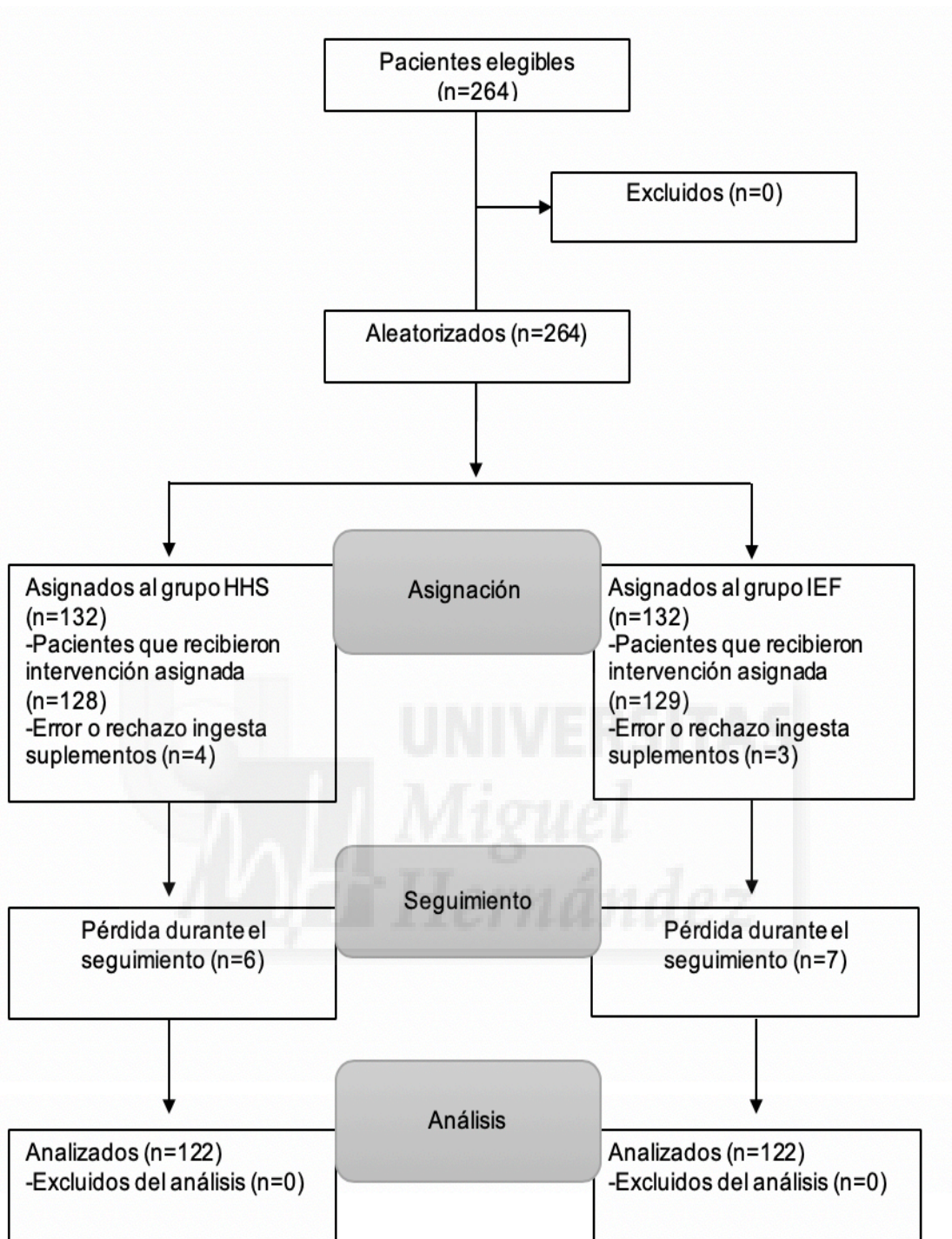


Figura 17. Diagrama CONSORT

- VALORES ANALÍTICOS NUTRICIONALES

Los resultados al inicio del estudio y después de 7 días de alimentación preoperatoria se muestran en la tabla 13. En el momento del reclutamiento, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a proteínas séricas, albúmina, prealbúmina, transferrina y zinc. Esto también se cumple tras recibir suplementación nutricional. Sin embargo, los niveles de proteínas séricas, albúmina y zinc después de la intervención nutricional fueron significativamente mayores en ambos grupos en comparación con la determinación inicial. No se observaron cambios significativos en los niveles de transferrina después de 7 días de alimentación preoperatoria en ninguno de los grupos (Tabla 13).

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron un NRS=0, pacientes normonutridos.

- VALORES ANALÍTICOS

Los resultados al inicio del estudio y después de 7 días de suplementación preoperatoria se muestran en la Tabla 13. En el reclutamiento, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en los niveles de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, procalcitonina o proteína C reactiva. Esto se mantiene después del tratamiento nutricional. Sin embargo, los niveles de hemoglobina (ERAS incluye suplementos de hierro por vía intravenosa en casos de anemia preoperatoria) y linfocitos después de la intervención nutricional fueron significativamente mayores en ambos grupos. No se observaron cambios significativos en los niveles de leucocitos, procalcitonina o proteína C reactiva después de 7 días de alimentación preoperatoria en ninguno de los grupos (Tabla 13).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	SIN INMUNONUTRICIÓN PERIOPERATORIA N=122	CON INMUNONUTRICIÓN PERIOPERATORIA N=122	P-VALOR	
Edad (años)	68 (41-89)	70 (42-88)	0.199	
Sexo			0.369	
	Mujer	53 (43.4%)	60 (49.2%)	
	Hombre	69 (56.6%)	62 (50.8%)	
IMC (kg/m ²)				
	26.64 ± 6.13	27.05 ± 7.35	0.635	
Riesgo anestésico: ASA			0.934	
	ASA I	17 (13.9%)	19 (15.6%)	
	ASA II	79 (64.8%)	77 (63.1%)	
	ASA III	26 (21.3%)	26 (21.3%)	
Morbilidad				
	Diabetes	22 (18.0%)	17 (13,9%)	0.382
	Hipertensión	32 (26.2%)	40 (32.8%)	0.261
	Enfermedad Cardíaca	12 (9.8%)	7 (5.7%)	0.232
	Enfermedad Respiratoria	11 (9.0%)	9 (7.4%)	0.641
TNM			0.857	
	Carcinoma in situ	6 (4.9%)	8 (6.6%)	
	Estadio I	38 (31.1%)	32 (26.2%)	
	Estadio II	43 (35.2%)	41 (33.65%)	
	Estadio III	22 (18.0%)	26 (21.3%)	
	Estadio IV	13 (10.7%)	15 (12.3%)	
Técnica quirúrgica			0.796	
	Laparoscopia	90 (73,8%)	92 (75.4%)	
	Convencional	32 (26.2%)	30 (24.6%)	
Procedimiento quirúrgico			0.640	
	Hemicolectomía derecha	35 (28.7%)	37 (30.3%)	
	Hemicolectomía derecha extendida	3 (2.5%)	9 (,4%)	
	Resección Colon Transverso	2 (1.6%)	0 (0%)	
	Hemicolectomía izquierda	7 (5.7%)	5 (4.1%)	
	Sigmoidectomía	30 (24,6%)	30 (24.6%)	
	Resección anterior alta	16 (13.1%)	13 (10.7%)	
	Resección anterior baja	23 (18.9%)	22 (18.0%)	
	Colectomía subtotal	3 (2.5%)	4 (3.3%)	
	Amputación abdominoperineal	3 (2.5%)	2 (1.6%)	
Técnica anastomótica			0.605	
	Manual	18 (15.8%)	22 (18.3%)	
	Mecánica	96 (84.2%)	98 (81.7%)	

Tabla 12. Características y procedimiento quirúrgico realizado en ambos grupos

Las variables cuantitativas están expresadas como mediana más valor máximo y mínimo; las variables cualitativas están expresadas en números absolutos y porcentajes.

		SIN INMUNONUTRICIÓN PERIOPERATORIA N=122	CON INMUNONUTRICIÓN PERIOPERATORIA N=122	HHS vs IEF P VALOR
Parámetros Nutricionales				
<i>Proteína sérica</i>	<i>Día - 7</i>	6.244 ± 0.8460	6.207 ± 0.8405	p= 0.863
	<i>Día 0</i>	6.609 ± 0.9011	6.543 ± 0.9240	p= 0.950
Día -7 vs. Día 0		p= 0.000*	p= 0.000*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	5.417 ± 0.7858	5.378 ± 0.8497	p= 0.747
		p= 0.000+	p= 0.000+	
<i>Albumina</i>	<i>Día - 7</i>	3.637 ± 0.5925	3.701 ± 0.5596	p= 0.492
	<i>Día 0</i>	3.804 ± 0.6887	3.849 ± 0.7397	p= 0.631
Día -7 vs. Día 0		p= 0.044*	p= 0.036*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	3.038 ± 0.6306	3.015 ± 0.4871	p= 0.890
		p= 0.000+	p= 0.000+	
<i>Prealbumina</i>	<i>Día - 7</i>	29.846 ± 13.5532	29.416 ± 9.1751	p= 0.398
	<i>Día 0</i>	30.114 ± 12.8996	30.707 ± 10.5840	p= 0.789
Día -7 vs. Día 0		p= 0.691*	p= 0.362*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	25.084 ± 15.7436	25.986 ± 11.3663	p= 0.993
		p= 0.000+	p= 0.000+	
<i>Transferrina</i>	<i>Día - 7</i>	308.02 ± 70.576	307.07 ± 76.087	p= 0.439
	<i>Día 0</i>	309.89 ± 67.338	308.17 ± 66.001	p= 0.300
Día -7 vs. Día 0		p= 0.720*	p= 0.854*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	275.83 ± 90.405	287.77 ± 95.956	p= 0.691
		p= 0.007+	p= 0.000+	
<i>Zinc</i>	<i>Día - 7</i>	69.129 ± 16.2633	71.745 ± 16.6041	p= 0.420
	<i>Día 0</i>	74.540 ± 14.5903	77.178 ± 15.2985	p= 0.094
Día -7 vs. Día 0		p= 0.000*	p= 0.003*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	64.225 ± 22.9846	69.236 ± 15.1272	p= 0.348
		p= 0.000+	p= 0.002+	
Parámetros analíticos				
<i>Hemoglobina</i>	<i>Día - 7</i>	12.186 ± 1.6940	12.176 ± 1.5096	p= 0.965
	<i>Día 0</i>	12.734 ± 2.0344	12.744 ± 1.6448	p= 0.699
Día -7 vs. Día 0		p= 0.000*	p= 0.000*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	10.965 ± 1.5866	10.870 ± 1.4809	p= 0.638
		p= 0.000+	p= 0.000+	
<i>Leucocitos</i>	<i>Día - 7</i>	8.0380 ± 4.19215	8.0945 ± 3.48117	p= 0.917
	<i>Día 0</i>	8.2754 ± 5.88325	8.1160 ± 3.15727	p= 0.614
Día -7 vs. Día 0		p= 0.429*	p= 0.922*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	8.8953 ± 4.10177	8.970 ± 4.04927	p= 0.890
		p= 0.023+	p= 0.000+	
<i>Linfocitos</i>	<i>Día - 7</i>	1.8813 ± 1.11380	1.8693 ± 3.46098	p= 0.990
	<i>Día 0</i>	2.1412 ± 1.02489	2.6785 ± 5.97097	p= 0.443
Día -7 vs. Día 0		p= 0.002*	p= 0.024*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	1.3698 ± 0.80401	1.6903 ± 1.10967	p= 0.023
		p= 0.0012+	p= 0.000+	
<i>Procalcitonina</i>	<i>Día - 7</i>	0.1944 ± 0.24598	0.1976 ± 0.24542	p= 0.516
	<i>Día 0</i>	0.1765 ± 0.21505	0.1767 ± 0.21475	p= 0.904
Día -7 vs. Día 0		p= 0.398*	p= 0.449*	
Día 0 vs. Día + 3	<i>Día + 3</i>	1.4461 ± 4.65345	1.1818 ± 1.78219	p= 0.890

Día 0 vs. Día + 3		p= 0.043⁺	p= 0.000⁺	
<i>Proteína C-reactiva</i>	<i>Día - 7</i>	7.3823 ± 9.45163	7.2911 ± 18.23828	p= 0.993
	<i>Día 0</i>	6.7446 ± 12.49258	6.2431 ± 13.44207	p= 0.752
Día -7 vs. Día 0		p= 0.625*	p= 0.499*	
	<i>Día + 3</i>	61.1248 ± 94.66588	64.0397 ± 82.73042	p= 0.774
Día 0 vs. Día + 3		p= 0.000⁺	p= 0.000⁺	

Tabla 13. Parámetros analíticos y nutricionales

Parámetros analíticos y nutricionales. Datos expresados como media +/- DE. * t-test pareado antes y después de la intervención nutricional preoperatoria + t-test pareado día 0 vs. día +3.

CIRUGÍA, TRATAMIENTO POSTOPERATORIO Y SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL POSTOPERATORIA

De los pacientes, el 74,6% (182) se sometieron a cirugía laparoscópica; El 25,4% (62) se sometió a cirugía abierta. Alrededor del 8,8% de los pacientes con intervención laparoscópica requirieron conversión a laparotomía (16). La sigmoidectomía y la hemicolectomía derecha constituyeron la mayoría de los procedimientos realizados (54,1%), siendo la duración media de la cirugía fue de 161,72 minutos (60 - 380). El tiempo medio de permanencia en la sala de recuperación fue de 208 minutos (60-540). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en términos del tiempo operatorio o pérdida de sangre estimada (121,210 mL ± 12,706 vs. 109,467 mL ± 11,804, P =0,321). La tabla 12 muestra las técnicas quirúrgicas utilizadas y los procedimientos quirúrgicos seguidos.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL PROTOCOLO Y SUS TASAS DE CUMPLIMIENTO

En la Tabla 14 se muestra el grado de adherencia al protocolo de Rehabilitación Multimodal o Fast-Track. Globalmente el grado de cumplimiento fue aproximadamente del 80 %, con variabilidad en sus distintos componentes, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio.

CUMPLIMIENTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON NUTRICIÓN ENTERAL Y TOLERANCIA EN EL POSTOPERATORIO

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al volumen postoperatorio ingerido de suplementos nutricionales, siendo ingesta promedio de 205 ± 12.61 ml en el día operatorio. No hubo diferencias entre los grupos en el volumen ingerido de suplementos en el postoperatorio (211 ± 12.68 ml para el grupo con suplementos HHS y 198 ± 12.56 ml para el grupo que recibió IEF; $p=0.389$).

Respecto a la tolerancia de la suplementación con nutrición enteral, esta fue óptima en un total de 154 pacientes (79 pacientes con IEF y 75 pacientes con HHS) y mala en 67 pacientes (34 con IEF and 33 con HHS). Un total de 23 pacientes no tomaron la suplementación enteral (9 y 14 pacientes para el grupo de IEF y HHS, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.940$).

Aproximadamente el 62,3% (76) para el HHS y el 65,6% (80) para el IEF cumplieron con el protocolo nutricional postoperatorio ($P = 0.594$). Después de la operación, los suplementos nutricionales no redujeron el porcentaje de la dieta normal consumida por los pacientes.

Cumplimiento del protocolo ERAS	Sin inmunonutrición perioperatoria	Con inmunonutrición perioperatoria	P valor
	N=122	N=122	
Preoperatorio			
<i>Información perioperatoria</i>	122 (100%)	122 (100%)	p= 1.000
<i>No preparación colon</i>	106 (86.9%) ¹	109 (89.3%) ¹	p= 0.553
<i>Módulos de hidratos de carbono el día antes de la cirugía</i>	78 (63.9%)	79 (64.8%)	p= 0.894
<i>Módulos de hidratos de carbono antes de la cirugía</i>	78 (63,9%)	78 (63.9%)	p= 1.000
Cirugía			
<i>Fluidoterapia guiada por objetivos</i>	87 (7.3%)	85 (69.7%)	p= 0.779
<i>No hipotermia</i>	114 (93.4%)	109 (90.1%)	p= 0.341
<i>No drenaje</i>	81 (66.4%)	88 (72.1%)	p= 0.634
<i>Anestesia Epidural</i>	90 (73.8%)	96 (78.7%)	p= 0.367
Postoperatorio			
<i>No sonda nasogástrica</i>	117 (95.9%)	114 (93.4%)	p= 0.392
<i>Movilización temprana</i>	89 (73.0%)	99 (81.1%)	p= 0.128
<i>Inicio temprano de ingesta de fluidos</i>	100 (82%)	108 (88.5%)	p= 0.149
<i>Control del dolor libre de opioides</i>	88 (72.1%)	85 (69.7%)	p= 0.672
<i>Prevención de náuseas y vómitos</i>	105 (86.1%)	99 (81.1%)	p= 0.299

Tabla 14. Cumplimiento del protocolo ERAS en ambos grupos

1.No dieta baja en fibra o enemas administrados de forma preoperatoria

ESTANCIA HOSPITALARIA Y TASA DE READMISIÓN

La mediana de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 5 días (3–52 días, 5 días para el HHS (3–52) y 5 días para el IEF (3–20)) sin diferencias entre los grupos ($p=1.000$). De los pacientes, el 3.27% (8 pacientes, 4 en cada grupo) fueron readmitidos después del alta por razones médicas o quirúrgicas sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Dos pacientes presentaron síndrome febril, 3 con diarrea, 1 con absceso de la pared abdominal, 1 con fuga anastomótica tardía y 1 con vómitos.

MORBI-MORTALIDAD POSTOPERATORIA

En la tabla 16 se resumen las complicaciones encontradas. Aproximadamente el 71% de los pacientes tuvieron un curso postoperatorio sin complicaciones. De forma global, los pacientes que recibieron inmunonutrición presentaron menos complicaciones (23% vs. 35.20%, $p=0.035$) (Tabla 16).

La complicación más común fue quirúrgica (19.25%; 47 pacientes) seguida de la complicación infecciosa (17.25%; 42 pacientes). La complicación quirúrgica más común fue el íleo paralítico (10.65%; 26 pacientes) y la fuga de anastomosis (6.55%; 16) (Tabla 16). Respecto a las complicaciones infecciosas la más comunes fueron la infección de herida (11%; 27), absceso abdominal (1.6%; 3), infección del tracto urinario (0.8%; 2), e infección respiratoria (2%; 5).

Un total de 19 pacientes (8.8%) precisaron reintervención quirúrgica por las siguientes causas: fuga de anastomosis (16), hemoperitoneo (2) y hernia interna (1). Ningún paciente falleció durante la estancia hospitalaria ni durante el seguimiento posterior.

En la tabla 16 podemos ver las diferencias entre ambos grupos. Se registraron menos complicaciones en el grupo que recibió suplementación nutricional con inmunonutrición frente al grupo que recibió suplementos hiperproteicos, debido principalmente a una disminución en las complicaciones infecciosas (23.8% vs. 10.7%, $p=0.0007$). Entre las complicaciones infecciosas, la disminución de la tasa de infección de herida quirúrgica fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (16.4% vs. 5.7%, $p=0.0008$). Tras excluir a los pacientes con dehiscencia anastomótica, la tasa de infección de herida quirúrgica sigue siendo mayor en el grupo que no recibió inmunonutrición (14.3% vs. 6%, $p = 0.039$). Respecto a la tasas de otro tipo de complicaciones infecciosas, estas continuaron siendo menores en el grupo que recibió inmunonutrición aunque estas diferencias no fueron significativas. Otras complicaciones infecciosas fueron menores para IEF pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se realiza el análisis de acuerdo con la ruta de abordaje, observamos que, aparte de esto, se produce una disminución de las complicaciones infecciosas para cirugía laparoscópica ($p= 0.044$) y para cirugía convencional ($p=0.049$)

Las complicaciones de acuerdo con la clasificación Clavien-Dindo¹³ se muestran en la Tabla 15. Para analizar las complicaciones, las dividimos en menores (Clavien-Dindo I – II) y mayores (Clavien-Dindo III – IV) y observamos una incidencia de complicaciones menores de 19.3% (para IEF y HHS, 25.4% vs. 13.1%, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.048$)) e incidencia de complicaciones mayores del 9,8% (9.8% vs. 9.8%).

Clasificación Clavien-Dindo	Sin inmunonutrición perioperatoria N= 122	Con inmunonutrición perioperatoria N= 122	p- valor 0.144
Sin complicación	64.80%	77.00%	
Clavien-Dindo I	12.30%	5.70%	
Clavien-Dindo II	13.10%	7.40%	
Clavien-Dindo III	3.30%	4.90%	
Clavien-Dindo IV	6.60%	4.90%	

Tabla 15. Complicaciones según la clasificación Clavien-Dindo

PARÁMETROS NUTRICIONALES POSTOPERATORIOS

En ambos grupos, los niveles postoperatorios respecto a proteínas séricas, albúmina, pre-albúmina, transferrina y zinc fueron inferiores en comparación con los niveles preoperatorios. Estos valores se muestran similares en ambos grupos (Tabla 13).

PARÁMETROS ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS

En ambos grupos, la concentración de hemoglobina en el periodo postoperatorio fue sustancialmente inferior respecto a niveles basales ($p=0.000$). También, se ha observado un incremento en el recuento de células blancas, proteína C-reactiva y pro-calcitonina y una disminución en los niveles de linfocitos en comparación con los niveles basales. Todos estos cambios postoperatorios fueron similares en ambos grupos, con excepción en los niveles de linfocitos en plasma. Esta disminución fue mayor en los pacientes que no recibieron inmunonutrición, siendo mayor en nivel de linfocitos en el grupo de

pacientes que recibió inmunonutrición en el día 3 postoperatorio ($p=0.023$). Estos resultados se muestran en la tabla 13.



Variable	Sin inmunonutrición perioperatoria	Con inmunonutrición perioperatoria	RR (95% CI)	P valor
	N=122	N=122		
Porcentaje de pacientes con alguna complicación ^a	35.20%	23.00%	0.547 (0.312-0.960)	0.035
Porcentaje de pacientes con alguna complicación quirúrgica ^a	21.30%	17.20%	0.768 (0.405-1.455)	0.417
Fuga anastomótica	8.20%	4.90%	0.579 (0.204-1.647)	0.301
Íleo paralítico	13.10%	8.20%	0.592 (0.257-1.361)	0.213
Otras	0.80%	3.0%	4.102 (0.452-37.238)	0.175
Porcentaje de pacientes con alguna complicación infecciosa ^a	23.80%	10.70%	0.382 (0.188-0.778)	0.007
Infección sitio quirúrgico	17.20%	5.70%	0.293 (0.119-0.717)	0.005
Incisional Superficial o profunda	16.40%	5.70%	0.310 (0.126-0.764)	0.008
Infección órgano-espacio	2.40%	0.80%	0.328 (0.034-3.196)	0.313
Neumonía	3.30%	1.60%	0.492 (0.088-2.736)	0.408
Infección tracto urinario	0.80%	0.80%	1.000 (0.062-16.171)	1
Infección catéter venoso	7.40%	3.30%	0.426 (0.127-1.421)	0.54
Mortalidad	0%	0%		
Tasa reintervención	9%	6.60%	0.708 (0.275-1.826)	0.474

Tabla 16. Complicaciones

RR: Riesgo relativo con 95% intervalo de confianza (). a: un paciente puede tener más de una complicación



UNIVERSITAS
DISCUSIÓN
Mitra Hernández

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con inmunonutrientes dentro de un programa de Rehabilitación Multimodal en pacientes normonutridos reduce las complicaciones postoperatorias. Los pacientes que recibieron IEF, nutrición enteral con inmunonutrientes, antes y después de la intervención quirúrgica tuvieron una menor tasa de complicaciones, principalmente en cuanto a ISQ en cirugía colorrectal que aquellos que recibieron suplementos nutricionales hiperprotéicos, HHS.

Destacar, que este estudio es el primero en demostrar las ventajas del uso de inmunonutrientes dentro de un programa de RHMM. Hasta la presentación de estos resultados, las guías²⁵⁵ recomendaban el uso de inmunonutrientes dentro de estos protocolos; sin embargo, estas recomendaciones no estaban basadas en estudios que demuestren las ventajas reales de estos. Este estudio proporciona evidencia más sólida para esta recomendación. Además, cabe destacar, que los resultados de este estudio sirven para sustentar la solidez de las recomendaciones del uso de inmunonutrientes recogidas en la última actualización de la guía clínica de la ESPEN de nutrición clínica en cirugía^{256,259}.

El primer problema que debe abordarse al analizar los resultados de nuestro estudio es el uso de suplementos nutricionales en pacientes normonutridos. El papel de estos suplementos en pacientes malnutridos es obvio. Las ventajas en el uso de suplementos nutricionales de forma preoperatoria en pacientes malnutridos son evidentes y es recomendación con grado de evidencia fuerte como se recoge en las guías ASPEN¹⁵⁰ y ESPEN²²⁰⁻²²².

A pesar de que su uso en pacientes normonutridos es controvertido, cada vez más autores empiezan a recomendar su uso sistemático. En el estudio de Jie B¹⁴⁹ en los

pacientes con menos riesgo de denutrición (NRS 2002 = 3 ó 4) no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Las guías de la ASPEN establece en sus recomendaciones que la suplementación nutricional perioperatoria en pacientes con cáncer debe reservarse para pacientes con desnutrición moderada-severa o que están en riesgo de no recibir una nutrición adecuada por lo menos 7-14 días después de la cirugía. No está indicado en pacientes bien nutridos o con malnutrición leve que llevan a cabo un curso perioperatorio sin complicaciones y que se espera que coman adecuadamente en un plazo de 7-14 días¹⁵⁰.

Las guías ESPEN del año 2006²²⁰ recomiendan la nutrición enteral preoperatoria incluso en pacientes sin desnutrición evidente si se prevé que el paciente no podrá comer en 7 días y en pacientes que no pueden mantener la ingesta oral por encima del 60% de la ingesta recomendada más de 10 días. Sin embargo, en el congreso de la ESPEN del año 2016 se realizó una actualización de esta guía, donde los 7 días se bajan a 5 días, incluyendo el periodo preoperatorio y el día de la intervención quirúrgica (perioperatorio), y el 60% en 10 días se rebaja a 50% en 7 días, para la indicación de nutricional enteral preoperatoria²²².

Dado que alrededor de un tercio de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal programada por cáncer van a presentar malnutrición postoperatoria, sería muy aconsejable la aplicación de técnicas de cribado de forma preoperatoria, con el fin de localizar aquellos pacientes con riesgo de desnutrición y tomar las medidas necesarias para su corrección con el objeto de minimizar las complicaciones postoperatorias y conseguir una recuperación más temprana de estos pacientes¹⁴⁹. El papel de los suplementos nutricionales en pacientes normnutridos que se someten a cirugía colorrectal sigue actualmente en debate.

Sin embargo, actualmente se debate el papel de los suplementos nutricionales en pacientes normonutridos que se someten a cirugía colorrectal. Tradicionalmente, la suplementación no se recomendaría para estos pacientes; sin embargo, su uso para mantener o incluso mejorar el estado nutricional de los pacientes antes de la cirugía se ha extendido. Señalar, que el uso de los preparados nutricionales enterales utilizados en nuestro estudio (“inmunonutrientes”), no tiene como objeto solamente la suplementación mediante calorías y proteínas, y sí la modulación de la respuesta a los cambios metabólicos inducidos por el estrés quirúrgico y su relación con las complicaciones infecciosas.

Como muestran nuestros resultados, la ingesta de suplementos nutricionales ha conllevado a mejoras significativas en los valores nutricionales (tanto en el grupo IEF como en el HHS) a pesar de haberse consumido durante solo 7 días antes de la operación. Los niveles de proteínas séricas, albúmina y zinc después de la intervención nutricional aumentaron a pesar de que solo incluimos pacientes con nutrición normal. Por lo tanto, es posible mejorar el estado nutricional de estos pacientes con suplementos preoperatorios a corto plazo, independientemente de si los suplementos contenían inmunonutrientes. Nuestro estudio muestra resultados consistentes y coincidentes con los mostrados en un metaanálisis publicado por Hegazi et al. ²⁴⁵, que recomendaba el uso de suplementos nutricionales preoperatorios para preparar a los pacientes quirúrgicos independientemente de su estado nutricional.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las principales complicaciones que aparecen en la cirugía colorrectal a pesar de la profilaxis antibiótica sistémica y otras medidas perioperatorias. Es difícil anticipar cuando se presenta esta complicación, debido a que sus causas son variadas.

La ISQ representa una de las más importantes complicaciones quirúrgicas y se asocia a un aumento de la estancia hospitalaria, que resulta en un aumento de los costes²⁵⁵. Actualmente representa la segunda infección nosocomial más frecuente, sólo superada en incidencia por la infección urinaria (20% vs. 36 %)²⁵⁶.

A pesar de los avances y mejoras surgidos en los últimos años en el tratamiento de los pacientes quirúrgicos, las ISQ son frecuentes. La cirugía colorrectal tiene las tasas más altas, aunque en la literatura existe una gran variabilidad, con valores entre 10 y 40%, dependiendo de la serie estudiada²⁵⁷.

En nuestro estudio, en el que se incluyeron pacientes con características basales similares en ambos grupos, se encontró una disminución de la ISQ en los pacientes del grupo inmunonutrientes. Podemos, por lo tanto, concluir que la inmunonutrición se debe incluir con las otras estrategias que se utilizan actualmente para la reducción de la infección postquirúrgica.

Además, hay que señalar que la cirugía es un proceso estresante para el paciente e induce cambios en la actividad de la inmunidad innata y adaptativa²⁶¹. Tras los procedimientos quirúrgicos mayores, los pacientes sufren un estado catabólico caracterizado por proteólisis, consumo de aminoácidos ramificados y un estado de inmunosupresión de origen multifactorial. La nutrición enteral perioperatoria tiene un importante papel en la recuperación de los pacientes tras el trauma quirúrgico, presenta un efecto positivo en la función intestinal, el estado metabólico, nutricional y psicológico de los pacientes. Las respuestas del sistema inmunitario después de la cirugía pueden ser inapropiadas en algunos casos (por ejemplo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)²⁵⁸. Para modular esta respuesta, los pacientes han recibido recientemente fórmulas nutricionales que contienen ciertos inmunonutrientes, principalmente arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos. Sin embargo, la evidencia científica con

respecto a la efectividad de esta suplementación es limitada. Estos componentes parecen influir en la capacidad para mejorar la respuesta inmune, controlar la respuesta inflamatoria y modular la síntesis de proteínas durante la fase aguda causada por el estrés quirúrgico. Estudios en animales han demostrado que la arginina incrementa la actividad citotóxica y bactericida de los macrófagos, estimula la proliferación de linfocitos T y células natural killer y modulan el balance de proteínas²⁴⁷.

Por tanto, ante una situación de evidencia científica sobre la efectividad de esta suplementación limitada, nuestros resultados mejoran el conocimiento sobre los beneficios del uso de estas sustancias en pacientes quirúrgicos.

En ese mismo metanálisis, no se observaron diferencias significativas entre la inmunonutrición preoperatoria y la nutrición estándar en sus efectos sobre los resultados clínicos postoperatorios para cualquier tipo de cirugía²⁴⁵, mientras que nuestros resultados indican lo contrario. La administración de suplementos que contienen sustancias con actividad inmunomoduladora reduce las complicaciones globales y las complicaciones infecciosas y puede incluso, como indican algunos estudios, reducir las fugas anastomóticas^{258,259-262}. La administración perioperatoria se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la dehiscencia anastomótica, mientras que una reducción de las complicaciones no infecciosas se demostró con la administración postoperatoria en los resultados publicados en otro metanálisis²⁶⁴. Nuestros resultados son consistentes con estos metanálisis; sin embargo, a pesar de observar una menor incidencia de fugas anastomóticas, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En particular, las complicaciones infecciosas fueron claramente menores cuando la dieta se complementó con inmunonutrientes. Además, debido a las mejoras en los valores analíticos nutricionales en ambos grupos y a que debido también a la obtención de mejores resultados en términos de morbilidad y mortalidad se obtuvieron en el grupo

de inmunonutrición, se podría establecer una base para la recomendación del uso de un suplemento con inmunonutrientes tanto antes como después de la operación.

Nuestro estudio es uno de los pocos estudios publicados que se enfoca sólo en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer colorrectal. La mayoría de los estudios existentes incluyen una variedad de cirugías gastrointestinales. Además, reseñar que los resultados publicados son contradictorios en algunos casos. Por ejemplo, Braga et al ²⁶⁵ demostraron que la administración perioperatoria de suplementos enterales enriquecidos con arginina, ARN y ácidos grasos omega-3 disminuye la tasa de infecciones postoperatorias. Ese estudio incluyó a 171 pacientes con neoplasia de colon y recto, estómago o páncreas (85 en el grupo de inmunonutrición y 86 en el grupo control, incluyendo 27 y 21 pacientes respectivamente con CC). Este autor describió una tasa de infección del 24% en el grupo de control y 11% en el grupo suplementado ($p=0,02$) El mismo grupo, que está basado en la Universidad de San Rafael en Milán, realizó otro estudio interesante comparando 4 grupos: 1 grupo recibió suplementos de arginina y ácidos grasos omega-3 durante 5 días antes de la operación; otro grupo, suplementos de inmunonutrientes pre y posoperatorios; un tercer grupo, suplementos isoenergéticos e isonitrógenos estándar; y un cuarto grupo, sin suplementos. En este estudio con más de 200 pacientes sometidos a cirugía de CCR se reportó una tasa global de infección del 12% en el grupo preoperatorio, del 10% en el grupo perioperatorio, del 32% en el grupo control y del 30% en el grupo convencional, con un nivel de significación estadística de $p<0,04$, tras realizar el análisis de forma conjunta entre los grupos que recibieron inmunonutrición con respecto a las que no lo hicieron En este estudio, la suplementación con inmunonutrición mejoró la respuesta inmune y aumentó la microperfusión intestinal y la oxigenación. Por tanto, aportando evidencia del beneficio adicional de extender el uso de la inmunutrición de forma postoperatoria²⁴⁷. El grupo de Horie et al ²⁴⁸ declararon que la

inmunonutrición preoperatoria puede reducir la tasa de infección del sitio quirúrgico. En su estudio incluyó a 67 pacientes normonutridos con CCR. De estos, 33 pacientes recibieron una ingesta nutricional complementaria con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 durante 5 días antes de la cirugía. Un grupo control de 34 pacientes no recibió ningún tipo de aporte. Se describió una tasa de ISQ del 0% en el grupo de estudio y una tasa de 11,8% en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, no todos los resultados publicados encuentran beneficios en el uso de inmunonutrientes en términos de mejora de la tasa de infección postoperatoria. Helminen et al ²⁴⁹ no observaron ningún beneficio en el uso de inmunonutrición prescrita de forma habitual. En sus estudio los pacientes se sometieron a cirugía electiva gastrointestinal para enfermedades gastrointestinales benignas o malignas y recibieron suplementación nutricional con arginina, ácidos grasos omega-3 y ácido ribonucleico, así como 50 pacientes que sirvieron como grupo de control (26 y 25 pacientes con CC en cada grupo respectivamente). Observaron una tasa de complicaciones infecciosas del 28% en el grupo con inmunonutrición y una tasa de complicaciones infecciosas del 24% en el grupo control, de modo que no observaron ningún beneficio para la inmunonutrición prescrita rutinariamente ($p>0,05$). Sorensen et al ²⁵⁰ (cirugía electiva para cáncer colorrectal) y Finco et al²⁶⁶ (cirugía colorrectal laparoscópica) obtuvieron la misma conclusión de los resultados obtenidos en sus respectivas investigaciones.

Otro aspecto importante de nuestro estudio es la reducción menos marcada en los valores de linfocitos experimentado por los pacientes del grupo de inmunonutrición después de la operación. Como único valor que se obtuvo con diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, podemos suponer que la diferencia existente en las complicaciones postoperatorias entre los grupos puede resultar de estos valores. De hecho, se han publicado estudios donde se informa que un cambio hacia la

dominación Th2 en la relación citocinas Th1 / Th2 durante el período postoperatorio temprano está directamente asociado con complicaciones infecciosas²⁶⁷. Matsuda et al²⁵² describieron una corrección en el equilibrio de las citocinas Th1 / Th2 en pacientes con cáncer colorrectal que se sometieron a cirugía y recibieron una dieta oral complementada con arginina, ácidos grasos omega-3 y ácido ribonucleico. Llegaron a la conclusión de que esta corrección del equilibrio puede ser un determinante importante de los beneficios clínicos de los inmunonutrientes y de cómo la inmunonutrición reduce las infecciones posquirúrgicas.

El grado de cumplimiento de los ítems incluidos en el programa ERAS es un factor importante en la reducción de complicaciones postoperatorias y el logro de la recuperación temprana de nuestros pacientes. En nuestro estudio, el cumplimiento fue mayor del 80%. Si comparamos estos resultados con los publicados por *The ERAS Compliance Group*²⁶⁸ (cumplimiento general de 76.6% para el cáncer de colon y 75.0% para el cáncer de recto), las tasas de cumplimiento son muy similares a las del grupo mencionado y mucho más altas que las publicadas cuando se comenzaron a usar estos programas³³. Esto demuestra que, el cumplimiento aumenta a medida que los equipos adquieren experiencia en el uso y aplicación de estos protocolos.

Aunque la aplicación del programa ERAS reduce el riesgo de complicaciones en comparación con el esquema de tratamiento tradicional²⁶⁹ y cada uno de los pasos descritos en ERAS se basa en evidencia científica, es necesario continuar trabajando en métodos para reducir complicaciones postoperatorias. La inmunonutrición representa uno de estos posibles puntos de mejora.

Nuestro estudio no está exento de algunas limitaciones. Primero, el número de casos fue insuficiente para sacar conclusiones más sólidas y el tamaño de la muestra se calculó para obtener una diferencia estadísticamente significativa para las complicaciones

infecciosas. Sería interesante realizar un estudio con una población mayor para verificar si las complicaciones no infecciosas también disminuyeron cuando se usan suplementos enriquecidos inmunonutrientes. En segundo lugar, no todos los pacientes podían ingerir todos los suplementos postoperatorios, aunque no hubo diferencias en la ingesta entre los 2 grupos. Del mismo modo, aunque su composición es similar (excepto los inmunonutrientes), existe una diferencia global de aproximadamente 100 kcal por día entre los 2 suplementos nutricionales, no creemos que esto pueda tener influencia en los resultados obtenidos, además hay que recordar que los suplementos nutricionales se consumieron conjuntamente dentro de una dieta estándar. Tercero, al no ser un estudio doble ciego podría esto como es evidente puede contribuir a algún tipo de sesgo. Por otro lado, nuestro estudio se realizó en 6 centros de referencia en España con equipos multidisciplinares que estaban totalmente dedicados a la cirugía colorrectal y tenían experiencia previa en la implementación de programas ERAS. Por lo tanto, puede ser difícil reproducir nuestros resultados en grupos no experimentados. Finalmente, a pesar de usar 2 grupos comparables, incluimos varios procedimientos quirúrgicos y 2 modalidades (laparoscópica y convencional).

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos concluir, que a pesar de que el abordaje laparoscópico ha conseguido disminuir las complicaciones y ha logrado una pronta recuperación de la senda tradicional, es necesario seguir trabajando en las herramientas de búsqueda que permitan mejorar los resultados obtenidos en el paciente. En base a los datos del presente estudio aleatorizado multicéntrico, la implementación de protocolos ERAS que incluyen suplementos enriquecidos con inmunonutrientes reduce las complicaciones, permite observar una reducción de la ISQ incisional, en pacientes normonutridos sometidos a resección colorrectal programada. La inmunonutrición enteral perioperatoria debe formar parte del abordaje multimodal en pacientes con CCR,

al demostrarse una disminución de las complicaciones que puede revertir en una recuperación más temprana de nuestros pacientes. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender cómo los inmunonutrientes mejoran el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal y los posibles mecanismos implicados en los suplementos enriquecidos con inmunonutrientes reducen las complicaciones de los pacientes sometidos a resección colorrectal.



CONCLUSIONES

*Mh Miguel
Hernández*

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que en pacientes normonutridos sometidos a cirugía programada por cáncer colorrectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal:

1. La administración de suplementos nutricionales enterales con inmunonutrientes disminuye la morbilidad global frente a la administración de suplementos nutricionales enterales sin inmunonutrientes.
2. Los pacientes que reciben suplementos nutricionales enterales enriquecidos con inmunonutrientes presentan una incidencia menor de complicaciones infecciosas respecto a los pacientes que reciben suplementación con nutrición enteral sin inmunonutrientes.
3. El uso de inmunonutrición de forma perioperatoria disminuye la tasa de complicación quirúrgica frente a la administración de suplementación con nutrición enteral sin inmunonutrientes.
4. La administración de preparados nutricionales suplementados con inmunonutrientes de forma perioperatoria no parece conseguir una mejoría de los valores analíticos y nutricionales, sin presentar diferencias estadísticamente significativas frente al uso de suplementos enterales sin inmunonutrientes, con excepción en los niveles de linfocitos en plasma en el postoperatorio.

5. La suplementación con fórmulas nutricionales enriquecidas con inmunonutrientes en comparación con el uso de suplementos nutricionales no enriquecidos con inmunonutrientes no influye en la estancia hospitalaria total y en la tasa de reingreso.

6. El uso de suplementos nutricionales con inmunonutrientes no presenta efecto sobre la mortalidad frente al uso de suplementación con nutrición enteral sin inmunonutrientes.



BIBLIOGRAFÍA

Mt UNIVERSIDAD
Miguel
Hernández

BIBLIOGRAFÍA

1. Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(4):381-96.
2. Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report 2008.* Lyon: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; 2008. [Acceso 11 noviembre 2011].
3. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Sjordahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006; 93(4): 498-503.
4. 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>.
5. 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.
6. 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.
7. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Acceso 25 febrero 2014]. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>.
8. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):765-781.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 ;127(12):2893-2917.
10. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005;16(3):481-488.
11. Morillas JD et al. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(3):109-128.

12. Tchekmedyan NS. Costs and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1995 Nov; 9(11 Suppl):79-84.
13. "World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2011".
14. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on PN: Surgery. *Clin Nutr*. 2009; 28(4):378-386.
15. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37:66S-72S.
16. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. 2000; 11(7): 579-588.
17. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011(9); 22:1958-1972.
18. 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.
19. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, et al. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004 ; 47(8):1269-1284.
20. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 ;11(4):354-364.
21. Roig J. Surgical treatment and results of colon cancer. *Cir Esp* 2003;73(1): 20-24.
22. Ptok H, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg*; 2006;93(4):298-503.
23. Cáncer colorrectal. [Monografía en Internet]. Libros virtuales IntraMed. [Acceso 11 diciembre 2011]. Disponible en http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_03.pdf.

24. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells A, et al. Laparoscopically assisted colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142(3):298:303.
25. Jacobs M, Verdeja GD, Goldstein DS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1(3):144-150.
26. 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.
27. 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.
28. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):477-484.
29. Schoetz DJ Jr, Bockler M, Rosenblatt MS, Malhotra S, Roberts PL, Murray JJ, et al. "Ideal" length of stay after colectomy: whose ideal? *Dis Colon Rectum.* 1997;40(7):806-810.
30. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-641.
31. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 16(2):CD007635.
32. Calvo JM, del Valle E, Ramírez JM, Loinaz C, Martín Trapero C, Nogueiras C, et al. Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2015. NIPO: 680-15-085-5.
33. Ramírez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martínez S, Casal JE, Esteban F, Lic DC; Spanish working group on fast track surgery.. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg.* 2011;14(1):11-19.
34. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. Hospital hyponutrition. *Nutr Hosp.* 2011;26(2): 254-264.
35. Sitges-Serra A, Jaurrieta E. Nutrición del Paciente Quirúrgico. En: *Tratado de Cirugía*, de Balibrea JL, editor. Barcelona: Toray; 1988. p. 251-269.

36. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz D, Chirlaque MD for the Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Annals Oncol.* 2010; 21(Suppl 3):376-382.
37. 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.
38. Reyes G. Prevention of surgical site infections: Being a winner. *Oper Tech Sports Med.* 2011;19: 238-244.
39. 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.
40. Daniel Y. Sugai, Peter L. Deptula BA, Alan A. Parsa, Fereydoun Don Parsa. The Importance of Communication in the Management of Postoperative Pain. *Hawai Journal of Medicine and Public Health*, June 2013, Vol 72, No 6:180-4.
41. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N et al. Effect of a nurse team coordinator on outcomes for hospitalized medicine patients. *Am J Med* 2005;118(10):1148-1153.
42. Zenobia Chan, Carmen Kan, Patrick Lee, Isabel Chan and Joyce Lam. A systematic review of qualitative studies: patients' experiences of preoperative communication. *Journal of Clinical Nursing.* 2011;21(5-6):812– 824.
43. Maessen J, Dejong CH, Hausel J. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg.* 2007;94:224-231.
44. Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese A. Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. *International Journal of Evidence-Based Healthcare.* 2010;10(4):309-323.
45. National Confidential Enquiry Into Patient Outcome And Death. Disponible en: www.ncepod.org.uk.
46. Feroci F, Lenzi E, Baraghini, M, Garzi, A, Vannucchi, A, Cantafio S, Scatizzi, M. Fast-track surgery in real life: how patient factors influence outcomes and compliance with an enhanced recovery clinical pathway after colorectal surgery. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques.* 2013;23(3):259-265.

47. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(1):58–66.
48. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/ AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007;116(17):1971-1996.
49. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-221.
50. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos V, Porcari J. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(3):292-298.
51. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6): 802-807.
52. Malone A, Hamilton C. The Academy of Nutrition and Dietetics/The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Application in practice. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:639-650.
53. Doenst T, Wijesundera D, Karkouti K. Hyperglycaemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(4):1144e1-1144e8.
54. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, Ljungqvist O, Nygren J. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009;96(10):1358-1364.
55. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378 (9800):1396–1407.
56. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev*. 2011;25(3):232–253.

57. Vamvakas EC. Establishing causation in transfusion medicine and related tribulations. *Transfus Med Rev.* 2011;25(2):81–88.
58. Sabaté S, Mases A, Guilera N. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(6): 879-890.
59. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesthesia & Analgesia.* 2005;101(6):1858–1861.
60. Brady M., Kinn S., Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD004423
61. Smith I, Kranke P, Murat I. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(8):556-569.
62. Mathur S, Plank LD, McCall JL, Shapkov P, McIlroy K, Gillanders LK, et al. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br J Surg.* 2010;97(4):485-494.
63. Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *ColorectalDis.* 2006;8(7):563-569.
64. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):259-284.
65. Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, Hagström- Toft E. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(7):946-951.
66. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):983-989.
67. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2012;59(3):268-279.

68. Carli F, Charlebois P, Stein B, Feldman L, Zavorsky G, Kim DJ, et al. Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2010;97(8):1187-1197.
69. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (9): CD004985.
70. Jose B, Dignon A. Is there a relationship between preoperative shaving (hair removal) and surgical site infection? *J Perioper Pract.* 2013;23 (1-2):22-5.
71. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Broussard. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(11):2037-2044.
72. Howard DD, White CQ, Harden TR. Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation. *Am Surg.* 2009;75(8):659-663.
73. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg.* 1999;86(8):992-1004.
74. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1181-1185.
75. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW. Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial Investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double blind trial. *Ann Surg.* 2001;233(3):438-444.
76. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1): CD001181.
77. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009;250(1):10-16.
78. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N et al. Effect of a nurse team coordinator on outcomes for hospitalized medicine patients. *Am J Med.* 2005;118 (10):1148–1153.
79. Kruzik N. Benefits of preoperative education for adult elective surgery patients. *AORN J.* 2009;90(3):381-7.

80. Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu TC, Hill AG. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2011;254(2):183-191.
81. Tim Cook, Nick Woodall, Chris Frerk. 4th National Audit Project of The Royal College of Anaesthetists and The Difficult Airway Society. Major complications of airway management in the United Kingdom Report and findings March 2011.
82. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003843.
83. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology.* 2012;117(5):964-72.
84. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 2012;214(1):68- 80.
85. Kirton OC, Calabrese RC, Staff I. Increasing Use of Less-Invasive Hemodynamic Monitoring in 3 Specialty Surgical Intensive Care Units: A 5-Year Experience at a Tertiary Medical Center. *J Intensive Care Med.* 2015;30(1):30-36.
86. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, Young D, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2):CD003408.
87. Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(3):CD003949
88. Varadhan KK, Neal KR, Dejong, C, Fearon K, Ljungqvist O, Lobo D. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29(4):434-440.
89. Li R, Dexiang Z, Ye W, Xiangou P, Li L, Jianmin X, Yunshi Z, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Attenuates Stress and Accelerates Recovery in Patients After Radical Resection for Colorectal Cancer: A Prospective Randomized Controlled Trial. *WJSurg.* 2012;36 (2):407-414.

90. Sammour T. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2010;164(1):28-37.
91. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2001;88(6):801-807.
92. Pascual M. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg.* 2010;98(15):50-9.
93. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013;119(2):303-316.
94. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J.* 2015; 14(7): 91-96.
95. Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg* 2007;94(4):421-6.
96. Birch DW, Manouchehri N, Shi X, Hadi G, Karmali S. Heated CO₂ with or without humidification for minimally invasive abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 (10):CD007821.
97. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. The role of perioperative warming in surgery: a Systematic Review. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):231-272.
98. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology.* 2012;117(3):475–486.
99. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al ; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004;350(24): 2441-2451.
100. Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: metaanalysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 1996;76(2):186-193.

101. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth.* 2002;88(5):659- 668.
102. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose related manner. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1343–1348.
103. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg.* 1995;221(5):469-476.
104. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: A Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):535-548.
105. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95(5):634-642.
106. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, Rietbergen H, Nicolayenko E. A randomized controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia.* 2012;67(9):991-998.
107. Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2014;112(3):498-505.
108. Dubois PE, Mulier JP. A review of the interest of sugammadex for deep neuromuscular blockade management in Belgium. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2013;64(2):49-60.
109. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology.* 2012;117(5):964-972.
110. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2007;98(3):302-316.

111. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003; 98(6):1333-1337.
112. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (4):CD007362.
113. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady KS. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008;109(2):188- 197.
114. Montealegre-Angarita MC, Llauradó-Paco S, Sabaté A, Ferreres E, Cabrera A, Camprubí I. Analysis of difficult intubation factors in bariatric surgery. Influence of the choice of neuromuscular blocker on the availability of sugammadex. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013;60(8):434-439.
115. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg*, 2010;111(1):110-119.
116. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (1):CD004088.
117. Levy BF, Tilney HS, Dowson HMP, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2010;12(1):5-15.
118. Turunen P, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, Wikström H, Kruuna O, Pere P, et al. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc*. 2009;23(1):31- 37.
119. Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2013;15(2):146-155.

120. Walter CJ, Maxwell-Armstrong C, Pinkney TD, Conaghan PJ, Bedforth N, Gornall CB, et al. A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc Interv Tech.* 2013;27(7):2366–2372.
121. Ripollés Melchor J, Marmaña Mezquita S, Abad Gurumeta A, Calvo Vecino JM. Eficacia analgésica del bloqueo del plano transversal del abdomen ecoguiado-revisión sistemática. *Brazilian Journal of Anesthesiology.* 2015;65(4):255:280.
122. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg.* 2013;100(10):1280-1289.
123. Wattchow DA, De Fontgalland D, Bampton PA, Leach PL, McLaughlin K, Costa M. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(10):987–998.
124. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;115(4):934-943.
125. Usmani H, Quadir A, Alam M, Rohtagi A, Ahmed G. Evaluation of perioperative Magnesium Sulphate infusion on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing upper abdominal surgery? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2007;23(3):255–258.
126. Fassoulaki A, Melemenis A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(11):531-536.
127. Formal recommendations by the experts. Glycemic control in intensive care unit and during anaesthesia. Société française d'anesthésie et de réanimation. Société de réanimation de langue française. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(4):410-415.
128. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology.* 2009;110(2):408–421.
129. Mutter D, Panis Y, Escat J. Drainage in digestive surgery. French Society of Digestive Surgery. *J Chir.* 1999;136(3):117-23.

130. Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006 (4):CD003348.
131. Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, Remzi FH, Hammel J, Fazio VW. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(7):851–859.
132. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004;91:1138–45.
133. Houborg KB, Jensen MB, Rasmussen P, Gandrup P, Schroll M, Laurberg S. Postoperative physical training following colorectal surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Scand J Surg*. 2006;95(1):17-22.
134. Mackay MR, Ellis E, Johnston C. Randomised clinical trial of physiotherapy after open abdominal surgery in high risk patients. *Aust J Physiother*. 2005;51(3):151-159.
135. 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.
136. Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg*. 2010;4(1): 5.
137. 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.
138. 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.
139. 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.

140. Sessler DI. Non-pharmacologic prevention of surgical wound infection. *Anesthesiol Clin*. 2006;24(2): 279-297.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. Procedure-associated Module. Surgical Site Infection (SSI) Event. January 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>.
145. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5(22): 1-194.
146. Blumetti J, Luu M, Sarosi G, Hartless K, McFarlin J, Parker B, et al. Surgical site infections after colorectal surgery: Do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery*. 2007;142(5):704–711.
147. 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.
148. 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.
149. Barbosa LR, Lacerda-Filho A, Barbosa LC. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51:331-336.
150. August DA, Huhmann MB and ASPEN Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN*. 2009; 33(5): 472-500.

151. Anthony T, Long J, Hynan LS, Sarosi Jr GA, Nwariaku F, Huth J, et al. Surgical complications exert a lasting effect on disease-specific health-related quality of life for patients with colorectal cancer. *Surgery*. 2003;134(2):119–125.
152. 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.
153. 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.
154. Bruce J, Krukowsky ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001; 88(9): 1157-1168.
155. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):865-880.
156. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell Jr DA. Hospital costs associated with surgical complications: A report from the private sector National Surgery Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2004;199(4):531–537.
157. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(9):309–32.
158. Álvarez Lerma F. *Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal*. Madrid: Ergon S.A.; 2000.
159. Alves A, Pañis Y, Trancart D, Regimbeau J-M, 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.
160. 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.
161. 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.

162. 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.
163. 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 Gastrointestin Liver Dis.* 2008;17(3): 299-303.
164. 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.
165. 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.
166. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjudahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6(6): 462-469.
167. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Houterman 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.
168. 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.* 2010; 34(5): 1080-1085.
169. 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.* 2011; 70(3): 603-610.
170. Guenaga KK, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1): CD001544.
171. Duncan JE, Quietmeyer CM. Bowel preparation: current status. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(1): 14-20.

172. 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.
173. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA.* 1961;178(21): 261-266.
174. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg.* 2010; 145(4): 371-376.
175. Jensen GL, Mirtillo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, et al. Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition: A Proposal for Etiology – Based Diagnosis in the Clinical Practice Setting From the International Consensus Guidelines Comité. *JPEN.* 2010; 34(2):156-159.
176. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, the Academy Malnutrition Work Group; the A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force, A.S.P.E.N. and E.S.P.E.N Board of Directors. Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JPEN.* 2012; 36(3): 275-283.
177. Mata C. Malnutrición, desnutrición y sobrealimentación. *Rev Med Rosario* 2008;74: 17-20.
178. Ulibarri Pérez JI, Picón César MJ, García Benavent E. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr. Hosp.* 2002; 17(3):139-146.
179. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27(2):347-369.
180. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994;308(6934):945-948.
181. Ocón J, Celaya S. Implicaciones clínicas de la desnutrición hospitalaria. En: A García de Lorenzo, PP García Luna, P Marsé, M Planas, editores. Libro Blanco de la desnutrición clínica en España. Madrid: Acción Médica; 2004. p. 61-70.
182. Álvarez J, García de Lorenzo A. Codificación de la desnutrición hospitalaria, la vigencia de una frase. *Nutr Hosp.* 2008; 23(6):529-530.
183. Álvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, Gracia de Lorenzo A, Calvo V, Oliveira G, et al. Documento SENPE_SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):526-540.

184. Planas Vila M, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo A, Celaya Pérez S, León Sanz 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.
185. Ljungqvist O, de Man F. Under nutrition a major health problem in Europe. *Nutr Hosp.* 2009;24(3):368-370.
186. Dewys WG, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Med.* 1980; 69(4):491-497.
187. Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI y cols. Valoración Global Subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* 2003; 18(6):353-57.
188. 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.
189. Camps Herrero C, Iranzo González-Cruz V. El síndrome de anorexia-caquexia en el enfermo neoplásico. Barcelona: Doyma; 2006.
190. 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.
191. Butterworth CE. Editorial: Malnutrition in the hospital. *JAMA.* 1974;230(6): 879.
192. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Johnston N, Whitwell J, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(5): 440-446.
193. 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.
194. Entrala A. Malnutrición energeticoproteica. Causas. Pronóstico. Déficit de micronutrientes. *Medicine.* 1999;7(110): 5136-5141.
195. Valero MA, León M, Celaya S: Nutrición y Cáncer. En: Celaya S. Tratado de Nutrición Artificial. Grupo Aula Médica. Madrid, 1998.
196. Monti G. Desnutrición hospitalaria: una patología subdiagnosticada. *Revista de la Asociación Médica Argentina.* 2008;121(4): 25-28.

197. 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.
198. Abdel-Iah A, Álvarez J. Guía de actuación: Soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Barcelona: Glosa S.L. y Nestlé España S.A.; 2009.
199. Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr.* 1994;124(8 Suppl): 1433S-1435S.
200. 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.
201. 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.
202. Martínez J. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. *Medicine.* 1999;7(110): 5125-5135.
203. Marín MM, Gómez C, Castillo R, Lourenco T, García M, Loria V, Villarino M, et al. 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.
204. 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.
205. 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>.
206. Report of a WHO Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Ginebra: WHO; 1995. WHO Technical Report Series No 854.

207. Antoun S, Rey A, Beal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP, Dupoirion D, et al. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg.* 2009;33(8): 1633-1640.
208. 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.
209. 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.
210. Bonnefoy M, Abidi H, Jauffret M, García I, Surrace JP, Draï J. Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status. *Rev Med Interne.* 2002;23(12): 991-998.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, Von Meyenfeldt MF, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009;144(10): 961-969.
215. Counihan TC, Favuzza J. Fast track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(1): 60-72.
216. 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.

217. 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.
218. 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.
219. 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;14 (11):11-19.
220. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006;25(2): 224- 244.
221. 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.
222. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25(2): 203-209.
223. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650.
224. 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.
225. Crabtree U. Inmunonutrición: segunda parte. *Revista Gastroenterología.* 2010;12(3): 120-125.
226. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets.* 2009; 10(8):771-777.
227. 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.
228. 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.

229. Oudemans-van Stratten HM, Bosman HM, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcomes in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001;27: 84-90.
230. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J.* 2011;52(6): 892-897.
231. Heys SD, Ashkanani F. Glutamine. *Br J Surg.* 1999;86(3): 289-290.
232. Uscátegui H. Inmunonutrición: enfoque en el paciente quirúrgico. *Rev Chilena de Cirugía.* 2010;62(1): 87-92.
233. Fontana L, Sáez MJ, Santisteban R, Gil A. Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutr Hosp.* 2006;21(Sup 2):15-29.
234. Sanz A, Celaya S, Fracia P, Gracia ML, Albero R. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(4): 202-217.
235. Rudolph FB. The biochemistry and physiology of nucleotides. *J Nutr.* 1994;124(1 Sup):S124-S7.
236. Pérez de la Cruz AJ, Abilés J, Pérez Abud R. Perspectives in the design and development of new products for enteral nutrition. *Nutr Hosp.* 2006; 21 Suppl 2:98-108.
237. Mizock BA, Sriram K. Perioperative immunonutrition. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7(1):1-3.
238. Morán López JM, Piedra León M, García Unzueta MT, et al. Perioperative nutritional support. *Cir Esp.* 2014; 92(6):379-386.
239. Escortell R, Reig M. Enteral nutrition on the nutritional status of cancer. *Nutr Hosp.* 2015; 32(4):1408-1416.
240. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp.* 2004; 19(6):325-332.
241. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care.* 2001; 7(2):128-132.
242. 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.
243. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega 3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery.* 1992; 112(1): 56-67.

244. 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):87-95.
245. Hegazi RA, Hustead D, Evans D. Preoperative Standard Oral Nutrition Supplements vs Immunonutrition: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg*. 2014; 219(5): 1078-1087.
246. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016; 29 (5):137-150.
247. 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.
248. 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.
249. Helminen H, Raitanen M, Kellosalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg*. 2007;96(1):46-50.
250. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder Pc, Lindorff-Larsen K. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal surgery. *BJS*. 2014; 101(2):33-42.
251. Da Costa ML, Redmond P, Bouchier-Hayes DJ. The effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of spontaneous tumor metastases. *Surgery*. 1998; 124(3):516 - 525.
252. 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.
253. Ateş E, Yilmaz S, Erkasap S, Ihtiyar E, Kaya Y, Pehlivan T, Ustuner Z, et al. 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.

254. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. Outcome and cost effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: A randomized study. *Arch Surg.* 1999; 134(12): 1309-1316.
255. Mahmoud NN, Turpin RS, Yang G, Saunders WB. Impact of surgical site infections on length of stay and costs in selected colorectal procedures. *Surg Infect.* 2009; 10(6):539–544.
256. Klevens RM, Edwards JR, Richards C. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122(2):160–166.
257. Yamamoto T, Morimoto T, Kita R. The preventive surgical site infection bundle in patients with colorectal perforation. *BMC Surg.* 2015; 15(1):128-133.
258. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg.* 1993; 159(9):475–479.
259. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M. Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(55):370–384.
260. Maung AA, Davis KA. Preoperative nutritional support immunonutrition, probiotics and anabolic steroids. *Surg Clin North Am.* 2012;92(2):273–283.
261. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O. 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.
262. Heys SD, Walker LG, Smith I. 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.
263. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30(8):1592–1604.
264. Osland E, Hossain MB, Khan S, et al. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):53–69.

265. Braga M, Gianotti L, Radaelli G. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg.* 1999;134(4):428–433.
266. Finco C, Magnnini P, Sarzo G. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2007;21(7):1175–1179.
267. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S. 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.
268. E.R.A.S Compliance Group. The impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg.* 2015;261(6):1153–1159.
269. Nicholson A, Lowe MC, Parker J. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg.* 2014;101(3):172–188.
270. Miranda Tauler, Elena. Efectos de la inmunonutrición perioperatoria en pacientes normonutridos operados de cáncer colorrectal laparoscópico en un régimen de rehabilitación multimodal. Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, 2017.



ANEXOS

*Miguel
Hernández*

ANEXO I. DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)

DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO (ISQ) DE LOS CENTRES FOR DISEASE CONTROL DE LOS ESTADOS UNIDOS 5, (MODIFICACIÓN DE 2015)	
<i>Infección incisional superficial del sitio quirúrgico</i>	
<p>Infección que afecta la piel y el plano subcutáneo (durante los primeros 30 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descarga de pus por la incisión superficial - Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión superficial o del subcutáneo. - Apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, excepto si el cultivo de la incisión es negativo, <p>Y, al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor espontáneo o dolor a la presión, edema localizado, eritema o calor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de ISQ por el cirujano*. 	
<p>Hay dos tipos de ISQ superficial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primaria:</i> en la incisión principal de un paciente con varias incisiones. - <i>Secundaria:</i> en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones. 	
<p>No se consideran ISQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una celulitis (rubor, calor, edema) sin otros criterios acompañantes. - Los abscesos aislados de los puntos (inflamación y supuración mínimas confinadas a los puntos o grapas de sutura). - La infección localizada del orificio de un drenaje. 	
<i>Infección incisional profunda del sitio quirúrgico</i>	
<p>Infección que afecta el plano profundo de la incisión, en general fascia y músculo (durante los primeros 30 o 90 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descarga de pus por la incisión profunda pero no desde el órgano o espacio quirúrgico intervenido. - Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o aspiración/apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, sin cultivo o con cultivo positivo. <p>Y, al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C), dolor localizado o dolor a la presión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absceso o infección afectando la incisión profunda diagnosticados por exploración, examen histopatológico o estudio radiológico. <p>Hay dos tipos de ISQ profunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primaria:</i> en la incisión principal de un paciente con varias incisiones. - <i>Secundaria:</i> en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones. 	
<i>Infección órgano-cavitaria del sitio quirúrgico</i>	
<p>Infección más profunda que fascia y músculo, que afecta cualquier espacio intervenido (durante los primeros 30 o 90 días) Y, (al menos uno de los siguientes criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descarga de pus a través de un drenaje colocado en el órgano o espacio. - Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica del órgano o espacio. - Absceso u otra evidencia de infección afectando el órgano o espacio diagnosticado por exploración física o por estudio radiológico o histológico. <p>Y, al menos uno de los criterios específicos de infección de órgano/espacio definidos por la CDC (<i>Surveillance Definitions for Specific Types of Infections</i>).</p>	

ANEXO II. COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL			
<i>Por 100ml</i>		<i>Nutrición Enteral Con Inmunonutrientes IEF (Atempero®)</i>	<i>Nutrición Enteral Sin Inmunonutrientes HHS (Supressi®)</i>
Valor energético	kcal	151	125
Proteína	g	8.3	6.3
L-Arginina total	g	1.0	
ARN	g	0.2	
Hidratos de Carbono	g	17.3	13.1
de los cuales azúcares	g	1.0	0.4
Grasas, de las cuales	g	5.0	4.9
Omega-3	g	0.77	
Fibra	g	1.7	1.9
Osmolaridad	mOsm/L	366	299
Minerales			
Calcio	mg	120	100
Sodio	mg	100	88
Potasio	mg	250	250
Cloruro	mg	100	88
Hierro	mg	1.7	1.4
Zinc	mg	2.2	1.4
Fósforo	mg	115	94
Cobre	µg	169	141
Selenio	µg	7.1	5.9
Yodo	µg	18	13
Magnesio	mg	31	20
Manganeso	mg	0.27	0.19
Fluoruro	mg	0.21	0.15
Molibdeno	µg	8.1	5.5
Cromo	µg	3.9	2.5
Vitaminas			
A	µg	200	107
D	µg	3.3	3.0
E	mg	4.5	3.1
C	mg	33	11
B1	mg	0.33	0.28
B2	mg	0.33	0.28
B3	mg	2.2	1.8
B6	mg	0.33	0.28
B9	µg	41	40
B12	µg	1.0	0.40
Biotina	µg	6.0	5.0
Ácido pantoténico	mg	1.2	1.0
K	µg	7.9	6.5
Colina	mg	55	55

ANEXO III. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CONSULTA PREOPERATORIA

INCLUSIÓN n°													
BEBIDA NUTRICIONAL:													
	Fecha: HOSPITAL: Fecha Consulta: Diagnóstico: TNM:												
Cirugía Propuesta: Abierta <input type="checkbox"/> Laparoscópica <input type="checkbox"/> Posibilidad de Ostomía: Sí (1) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (1) Tipo: Ileostomía <input type="checkbox"/> Colostomía <input type="checkbox"/>	EDAD: SEXO: Criterios de Inclusión: -Cirugía Programada <input type="checkbox"/> -Mayor de 18 años <input type="checkbox"/> -Comprende y Colabora <input type="checkbox"/> -No ASA IV <input type="checkbox"/> -Firma Consentimiento Inf. <input type="checkbox"/>												
Valoración Riesgo nutricional SEVERO Debe cumplir al menos 1 criterio (2):	%Pérdida peso >15% últimos 6 meses <input type="checkbox"/> IMC: < 18,5 <input type="checkbox"/> . Albúmina < 3 gr/dl <input type="checkbox"/>												
<u>Co-morbilidades:</u> Anemia (3) <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> _____ Cardiopatía <input type="checkbox"/> Ap. Resp <input type="checkbox"/> _____													
Documentación a entregar al Paciente: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 35%;">Información Sobre FT.</td> <td style="width: 15%;">Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%;">Motivo del NO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td>Motivo del NO</td> </tr> <tr> <td>Información Alimentación</td> <td>Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></td> <td>Motivo del NO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td>Motivo del NO</td> </tr> </table>		Información Sobre FT.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Motivo del NO	<input type="checkbox"/>		Motivo del NO	Información Alimentación	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Motivo del NO	<input type="checkbox"/>		Motivo del NO
Información Sobre FT.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Motivo del NO											
<input type="checkbox"/>		Motivo del NO											
Información Alimentación	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Motivo del NO											
<input type="checkbox"/>		Motivo del NO											

(1): Hoja de Interconsulta PREFERENTE a Estomaterapeuta

(2): Hoja de Interconsulta PREFERENTE a Nutrición Hospitalaria Si el valor es igual o superior a 2.

(3): Según Anemia: Valorar posibilidad de Suplemento oral de Hierro (si grave endovenoso)

Petición Analítica:

- Proteínas totales =
- Albúmina =
- Pre-Albúmina =
- Hemoglobina =
- Glucosa =
- Pro-calcitonina =
- Transferrina =

- Zinc =
- Leucocitos =
- Urea =
- Creatinina =
- Proteína "C" Reactiva =
- Pro-calcitonina =



DÍA DEL INGRESO

AL INGRESO

COMPROBAR QUE:

- Existe Consentimiento Informado El Preoperatorio está completo
- El paciente ha sido informado de la cirugía El paciente entiende el Protocolo
- Se avisa a Estomaterapeuta (*si precisa*)

-NUTRICION.

Peso del Paciente:

Dieta SIN RESIDUOS por la mañana

Dieta líquida a demanda + **preparado nutricional que proceda** (1 bricks /12h) Si No Motivo:

-ADMINISTRACION 2 ENEMAS SI NO Motivo

-PROFILAXIS ETEV: SI NO Motivo

Petición Analítica:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Proteínas totales = | <input type="checkbox"/> Zinc = |
| <input type="checkbox"/> Albúmina = | <input type="checkbox"/> Leucocitos = |
| <input type="checkbox"/> Pre-Albúmina = | <input type="checkbox"/> Urea = |
| <input type="checkbox"/> Hemoglobina = | <input type="checkbox"/> Creatinina = |
| <input type="checkbox"/> Glucosa = | <input type="checkbox"/> Proteína "C" Reactiva = |
| <input type="checkbox"/> Hb glucosilada = | <input type="checkbox"/> Pro-calcitonina = |
| <input type="checkbox"/> Transferrina = | |

DÍA DE LA INTERVENCIÓN (Día 0) EN PLANTA

INDUCCION: profilaxis antibiótica : Flagyl 1500mg iv + gentamicina 240mg iv

DESPUES DE LA INTERVENCIÓN:

NUTRICION:

Dieta líquida (1 litro) a partir de 17.00 horas

Preparado dietético que corresponda según grupo (1 brick a las 20.00 h) 1 2 *Motivo de NO:*

MOVILIZACION: Incorporar al sillón a partir de las 18.00 h. Si No *Motivo NO:*

Movilización de EEII

NAUSEAS : sí no

TOLERANCIA AL BRICK ENTERAL: Buena Mala (si mala: pesadez ; ardor ; nauseas ; vómitos)

DIURESIS : sonda vesical. Control de diuresis cada 6 horas. 6 12 18 24 = _____ ml.

Si diuresis < 500 ml en 24 avisar a cirujanos

OSTOMÍA: Cuidados de ostomía (vigilancia del estoma)

Control del débito de la ostomía por la noche:

DRENAJES: Control del drenaje (color, cantidad, aspecto...) =

HERIDA QUIRÚRGICA: Vigilancia del apósito.

CONSTANTES: Toma a la llegada de IQ y cada 6 horas. 6 12 18 24

OBSERVACIONES:

POST-OPERATORIO (D+1)

TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO FECHA Y HORA:

1. Control de Constantes habituales
2. Control de diuresis
3. Dieta líquida (al menos 1000 cc)
4. Inspiron (al menos 3 veces al día)
5. Vía Heparinizada si tolera dieta líquida
6. Movilización a un sillón mañana y tarde
7. Movilización en cama EE II
8. Pauta de Analgesia según anestesia
9. Tratamiento antitrombótico:
10. Control de Apósito
11. Control de Drenaje (si precisa)

Preparado nutricional que proceda (1 bricks /12h) Si No Motivo:

TOLERANCIA AL BRICK ENTERAL: Buena Mala
(si mala: pesadez ardor ; nauseas ; vómitos)

Listado de verificación (enfermería de planta):

- ¿Ha tomado dieta líquida? SI No Motivo.....
- ¿Espirometria por incentivos? SI No Motivo.....
- ¿Se ha movilizado al sillón y ha caminado? SI No Motivo.....
- ¿Se ha retirado la Sonda Vesical? SI No Motivo.....
- ¿Visita estomaterapeuta (si precisa)? SI No Motivo.....

COMPLICACIONES

Infección sitio quirúrgico (ISQ) SI Localización..... Cultivo: SI : Germen:
Infección Respiratoria: SI ; Cultivo: SI : Germen:
Infección catéter: SI Central: Periférico ; Cultivo: SI : Germen:
Infección urinaria: SI Cultivo: SI : Germen:

ABANDONO PROGRAMA RHMM. MOTIVO:

POST-OPERATORIO (D+2)

TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO FECHA Y HORA:

- 1.9 Control de constantes habituales
- 1.10 Control de diuresis
- 1.11 Peso
- 1.12 Dieta blanda
- 1.13 Inspiron (al menos 3 veces al día)
- 1.14 Retirar vía heparinizada
- 1.15 Movilización a un sillón mañana y tarde. Caminar
- 1.16 Movilización en cama EE II
- 1.17 Pauta de Analgesia según anestesia (se debe suspender cateter epidural si lo lleva)
- 1.18 Retirar sonda vesical
- 1.19 Tratamiento antitrombótico
- 1.20 Control de Apósito
- 1.21 Control de Drenaje (si precisa).

Preparado nutricional que proceda (1 bricks /12h) Si No Motivo:

TOLERANCIA AL BRICK ENTERAL: Buena Mala
(si mala: pesadez ardor ; nauseas ; vómitos)

Listado de verificación (enfermería de planta):

- ¿Ha tomado dieta líquida? SI No Motivo.....
- ¿Espirometria por incentivos? SI No Motivo.....
- ¿Se ha movilizado al sillón y ha caminado? SI No Motivo.....
- ¿Se ha retirado la Sonda Vesical? SI No Motivo.....
- ¿Visita estomaterapeuta (si precisa)? SI No Motivo.....

COMPLICACIONES

- Infección sitio quirúrgico (ISQ) SI Localización..... Cultivo: SI : Germen:
- Infección Respiratoria: SI ; Cultivo: SI : Germen:
- Infección catéter: SI Central: Periférico ; Cultivo: SI : Germen:
- Infección urinaria: SI Cultivo: SI : Germen:

ABANDONO PROGRAMA RHMM. MOTIVO:

POST-OPERATORIO (D+3)

TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO FECHA Y HORA:

1. Control de constantes habituales
2. Control de diuresis
3. Peso
4. Dieta basal
5. Deambulación mañana y tarde
6. Pauta de Analgesia según anestesia
7. Tratamiento antitrombótico
8. Cura plana
9. Control de Drenaje (si precisa).

Preparado nutricional que proceda (1 bricks /12h) Si No Motivo:

TOLERANCIA AL BRICK ENTERAL: Buena Mala
(si mala: pesadez ardor ; nauseas ; vómitos)

Listado de verificación (enfermería de planta):

- ¿Ha tomado dieta líquida? SI No Motivo.....
- ¿Espirometria por incentivos? SI No Motivo.....
- ¿Se ha movilizado al sillón y ha caminado? SI No Motivo.....
- ¿Se ha retirado la Sonda Vesical? SI No Motivo.....
- ¿Visita estomaterapeuta (si precisa)? SI No Motivo.....

Evaluación Criterios de Alta (Facultativo):

- Proteínas totales =
- Albúmina =
- Pre-Albúmina =
- Hemoglobina =
- Glucosa =
- Leucocitos =
- Urea =
- Creatinina =
- Transferrina =
- Zinc =

- Proteína "C" Reactiva = Normal Elevada
- Pro-calcitonina = Normal Elevada

2. Sólo analgesia oral SÍ / NO
3. Movilización SÍ / NO
4. Tolera nutrición sólida SÍ / NO
5. Ventosea SÍ / NO
6. Tránsito digestivo normal (no nauseas) SÍ / NO
7. Quiere ir a casa / acepta el alta SÍ / NO

COMPLICACIONES

- Infección sitio quirúrgico (ISQ) SI Localización..... Cultivo: SI : Germen:
- Infección Respiratoria: SI ; Cultivo: SI : Germen:
- Infección catéter: SI Central: Periférico ; Cultivo: SI : Germen:
- Infección urinaria: SI Cultivo: SI : Germen:

- ABANDONA PROGRAMA RHMM. MOTIVO:
- ALTA



PROTOCOLO DE CONSENSO CIRUGÍA COLON

Tiempo	Protocolo
Previo al ingreso	<p>Información completa de proceso asistencial a pacientes y familiares. Valoración preoperatoria. Optimización nutricional, cardiológica, anemia y comorbilidad si se precisa. Firma de consentimientos informados. Entrega de documentación</p>
Preoperatorio hospital o domicilio Día previo a intervención	<p>Dieta baja en residuos Suplementos dietéticos Iniciar profilaxis tromboembólica Ayuno 6 horas sólido, 2 horas líquido claro No se realiza preparación mecánica de colon. Fisiograma al ingreso Suplemento dietético a las 22:00 h</p>
Peroperatorio	<p>Preoperatorio Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente según riesgo tromboembólico Enema de limpieza 07:00h (en resección de recto-sigma en aquellos casos en que esté indicado) Suplemento de bebida carbohidratada 12.5% maltodextrinas 250 cc 2 horas antes de intervención Administración profiláctica de antibiótico 1 hora antes de incisión quirúrgica cuando esté indicado</p> <p>Intraoperatorio Paciente en quirófano a las 08:00h Colocación de vía periférica Inserción de catéter epidural en cirugía abierta Inducción anestésica Oxigenación FIO2 0.6-0.8 Optimización hemodinámica mediante MDE según protocolo (Anexo) Fluidoterapia en perfusión continua solución balanceada (3.5ml/kg/h laparoscopia; 7ml/kg/h laparotomía) Sondaje vesical Preferentemente cirugía laparoscópica mínimamente invasiva No SNG Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos Profilaxis NVPO según escala Apfel No drenajes Infiltración puertos laparoscopia o TAP según intervención. Anestesia epidural torácica en cirugía abierta</p> <p>Postoperatorio inmediato Mantenimiento activo de temperatura Mantenimiento de FIO2 0.5 2 horas tras fin intervención. Fisioterapia respiratoria (inspiron 10/h) Analgesia pautada según intervención. Mínima administración de mórnicos Fluidoterapia restrictiva Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía Inicio de movilización a las 8 horas tras cirugía Profilaxis tromboembolismo enoxaparina 40mg 22:00 h</p>
1 día postoperatorio	<p>Suplementación nutricional en casos seleccionados Dieta normal según tolerancia Valorar retirada de drenajes si existen Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulacion de 60 metros/4 veces /día) Analgesia endovenosa. No mórnicos Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. Retirada de Sondaje vesical y catéter epidural si presenta Valorar controles analíticos de PCR y/o Procalcitonina (que se reperiría al 3º ó 4º día según resultados) Administración de lactulosa 15ml/12 h v.o. Cuidado de estoma si presenta</p>
2º día postoperatorio	<p>Dieta semiblanda Movilización activa (deambulacion) Fisioterapia respiratoria Retirada de líquidos endovenosos. Retirada de drenajes si presenta Profilaxis tromboembolismo. Profilaxis NVPO. Profilaxis antiulceroza Cuidado estoma si presenta</p>
3-4-5 día postoperatorio	<p>Dieta normal blanda Analgesia oral. Retirada de vía venosa Movilización activa (deambulacion) Profilaxis tromboembolismo Alta domiciliaria a partir de 4 día Cuidado estoma si presenta Valorar control analítico de PCR y/o procalcitonina.</p>
4-5 día postoperatorio	<p>Mantenimiento tromboprofilaxis 28 días tras cirugía Control telefónico tras alta Criterios generales de alta: No complicaciones quirúrgicas, no fiebre, dolor controlado con analgesia oral, deambulacion completa, aceptación por parte del paciente. Informe de recomendaciones. Seguimiento a 1, 3 y 6 meses tras el alta</p>



ANEXO V. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Investigador Principal:

Teléfono de contacto:

“Efectos nutricionales e influencia en la morbi-mortalidad de la inmunonutrición en pacientes intervenidos de cáncer de colon en un programa de rehabilitación multimodal.”

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha explicado que, voy a participar en un estudio donde se van a evaluar los efectos de la administración de un suplemento alimenticio. El cirujano/a me ha explicado que la toma de dicho suplemento nutricional no va a suponer ningún riesgo para mi salud, ya que ha sido aceptado por la Agencia Española del Medicamento para su administración antes de una cirugía mayor. Durante la operación y al 3º día postoperatorio, se me extraerán sendas muestras de sangre para control. A su vez, se me solicitará que cuantifique el dolor que percibo tras la operación mediante una escala analógico-visual (puntuación de 0-10), así como que rellene varios cuestionarios de calidad de vida. Confidencialidad: Los datos obtenidos serán codificados en una base de datos sin figurar información que permita la identificación del paciente. Sólo el Investigador principal podrá correlacionar las muestras con datos identificativos del paciente e información de su Historia Clínica. Los datos no serán desvelados tercera persona alguna ajena al estudio, exceptuando aquellos casos exigidos por ley. (Ley 15/1999 del 13 de Diciembre). Este estudio cumple todos los requisitos en cuanto a privacidad de datos de carácter personal. Toda publicación de los resultados que se realice a posteriori, nunca mostrará datos personales Cesión de datos a países extranjeros:

Siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha informado que el objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de complicaciones postoperatorias, la percepción de dolor y de calidad de vida, y los efectos sobre el estado nutricional tras la operación, esperándose una mejoría en todos estos parámetros.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO

Comprendo que, a pesar de la adecuada administración del suplemento alimenticio, pueden presentarse efectos indeseables fundamentalmente digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea). Estos efectos son poco frecuentes y habitualmente autolimitados y poco graves, resolviéndose con tratamiento médico. De forma excepcional podría aparecer una reacción alérgica a algún producto del compuesto, lo que igualmente será habitualmente autolimitado y poco grave.

ANEXO VI. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

“Efectos nutricionales e influencia en la morbi-mortalidad de la inmunonutrición en pacientes intervenidos de cáncer de colon en un programa de rehabilitación multimodal ”

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:
.....

DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio en que voy a ser incluido. Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación. Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a:Colegiado nº

D./D^a:

Fecha:

Fecha:

D./D^a:,con

DNI:en calidad de a causa de..... doy

mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:

..... REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la
realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias
derivadas de ello .

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

Fecha



**RECOMENDACIONES
NUTRICIONALES PREOPERATORIAS**

Usted va a someterse a una intervención quirúrgica. Es muy importante que esté bien alimentado, porque un buen estado nutricional ayuda a evitar complicaciones post-operatorias.

Por tanto, es muy recomendable que siga las **normas de alimentación equilibrada** que se indican a continuación: diariamente debe tomar el número de raciones indicado de cada uno de los grupos de alimentos.

Grupo de alimentos	Raciones al día	Cantidad de alimento que constituye una ración
Lácteos y derivados	2-3 raciones al día	2 yogures naturales 200 cc de leche (1 vaso) 40-50 g de queso tierno, tipo bola o manchego 100-125 g de requesón
Fárinaceos	4 ó 5 raciones al día	60-80 g de arroz, pasta 60g de pan 6 a 8 galletas tipo "maria" 40g de cereales en desayuno 60-80g de legumbres 180-200g de patata
Verduras y hortalizas	2 raciones al día	Un plato de cualquier verdura fresca, congelada o en conserva 1 tomate grande 150g de champiñones
Frutas	2-3 raciones al día	1 pieza de fruta mediana 2-3 piezas de mandarinas o ciruelas 3-4 albaricoques 1 rodaja de melón o sandía
Carne, pescado y huevos	2-2 ½ raciones al día	90-120g de carnes 110-140g de pescado 2 huevos medianos 80g de jamón cocido 40g de jamón curado
Grasas	3-5 raciones al día	1 cucharada sopera de aceite 1 cucharada de mahonesa 10 g de mantequilla

Consideraciones especiales

- No consuma más de 3 huevos a la semana
- Es preferible que una de las dos raciones de verdura sea cruda, en forma de ensalada, y la otra guisada, hervida o al horno.
- Las frutas deben tomarse crudas, aunque de vez en cuando pueden tomarse hervidas o al horno.
- Procure variar el tipo de carnes:
 - Carnes magras (pollo, conejo, ternera, etc.): 4 a 5 veces por semana.
 - Carnes grasas (cordero y cerdo): 2 a 3 veces por semana.
- Procure variar el tipo de pescado:
 - Pescados blancos (merluza, rape, bacalao, lenguado, etc.): 2 a 3 veces por semana.
 - Pescados azules (sardina, emperador, salmón, caballa, etc.): 1 a 2 veces por semana.
- Se recomienda usar siempre aceite de oliva
- La forma de cocinar los alimentos ha de ser variada.
- No tome alimentos fritos más de 3 veces por semana.
- Evite el consumo de bebidas alcohólicas.
- Reparta las comidas a lo largo del día. Se recomienda hacer un mínimo de 4 comidas al día.
- Mantenga horarios regulares en las comidas.
- Si el médico no le indica lo contrario, beba de 1 a 1,5 l de agua al día como mínimo.
- Coma despacio y mastique bien los alimentos para facilitar su digestión.

ANEXO VIII. DIARIO DE ADHESIÓN AL TRATAMIENTO

DIARIO DE ADHESIÓN AL TRATAMIENTO

NÚMERO DE PACIENTE :

FECHA :

Indique el número de suplementos tomados:

Día	Número suplementos tomados		
	0	1	2
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

ANEXO IX. FINANCIACIÓN



D. José Antonio Manrique Martorell, con DNI 22.611.242-B en nombre y representación de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (en adelante FISABIO), con C.I.F. nº G-98073760 con domicilio social en la calle Micer Mascó, nº 31, 46010 de Valencia, en virtud de las atribuciones que tiene conferidas como Director Gerente de la misma

CERTIFICA

Que el Dr. Pedro Moya Forcén, NIF 23272578M, ha sido investigador principal en el siguiente proyecto concedido:

- “EFECTOS NUTRICIONALES E INFLUENCIA EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LA DIETA INMUNOMODULADORA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER DE COLON EN UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL”.

Entidad financiadora: Fundación Mutua Madrileña.

Código asignado por FISABIO: UGP-13-047.

Número de participantes: 6.

Presupuesto financiado: 10.000,00 €.

Año: 2013.

Duración: 18 meses.

Y para que conste a los efectos oportunos se firma el presente certificado en Valencia a 29 de octubre de 2019.

**JOSE ANTONIO
MANRIQUE
MARTORELL** Firmado digitalmente
por JOSE ANTONIO
MANRIQUE|MARTORELL
Fecha: 2019.10.29
15:17:27 +01'00'

Fdo: José Antonio Manrique Martorell
Director Gerente de FISABIO

ANEXO X. PUBLICACIONES

Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, Brugiotti C, Miranda E, Arroyo A. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine* (Baltimore). 2016 May;95(21):e3704. doi: 10.1097/MD.0000000000003704.

FI: 1,804 (Q2).



OPEN

Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol

A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study)

Pedro Moya, MD, PhD, Leticia Soriano-Irigaray, PharmD, Jose Manuel Ramirez, MD, PhD, Alessandro Garcea, MD, Olga Blasco, MD, Francisco Javier Blanco, MD, PhD, Carlo Brugiotti, MD, Elena Miranda, MD, and Antonio Arroyo, MD, PhD

Abstract: To compare immunonutrition versus standard high calorie nutrition in patients undergoing elective colorectal resection within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program.

Despite progress in recent years in the surgical management of patients with colorectal cancer (ERAS programs), postoperative complications are frequent. Nutritional supplements enriched with immunonutrients have recently been introduced into clinical practice. However, the extent to which the combination of ERAS protocols and immunonutrition benefits patients undergoing colorectal cancer surgery is unknown.

The SONVI study is a prospective, multicenter, randomized trial with 2 parallel treatment groups receiving either the study product (an immune-enhancing feed) or the control supplement (a hypercaloric hypermitrogenous supplement) for 7 days before colorectal resection and 5 days postoperatively.

A total of 264 patients were randomized. At baseline, both groups were comparable in regards to age, sex, surgical risk, comorbidity, and

analytical and nutritional parameters. The median length of the postoperative hospital stay was 5 days with no differences between the groups. A decrease in the total number of complications was observed in the immunonutrition group compared with the control group, primarily due to a significant decrease in infectious complications (23.8% vs. 10.7%, $P = 0.0007$). Of the infectious complications, wound infection differed significantly between the groups (16.4% vs. 5.7%, $P = 0.0008$). Other infectious complications were lower in the immunonutrition group but were not statistically significantly different.

The implementation of ERAS protocols including immunonutrient-enriched supplements reduces the complications of patients undergoing colorectal resection.

This study is registered with ClinicalTrials.gov: NCT02393976.

(*Medicine* 95(21):e3704)

Abbreviations: ASA = American Society of Anesthesiologists physical status, ERAS = Enhanced Recovery After Surgery, HHS = hypercaloric, high-protein supplement, IEF = immune-enhancing feed, LOS = length of stay.

Editor: Adrián Murillo Zolezzi.

Received: February 21, 2016; revised: April 19, 2016; accepted: April 25, 2016.

From the Department of General Surgery (PM, AA), Division of Colorectal Surgery, University General Hospital of Elche, Elche; Department of Hospital Pharmacy (LS-I), University General Hospital of Elche, Elche; Department of General Surgery (JMR), Division of Colorectal Surgery, University Clinic Hospital Lozano Blesa, Zaragoza; Department of General Surgery (AG), Division of Colorectal Surgery, Hospital of Torreveija, Torreveija; Department of General Surgery (OB), Division of Colorectal Surgery, Virgen del Puerto Hospital, Plasencia; Department of General Surgery (FJB), Division of Colorectal Surgery, University Hospital of La Ribera, Alzira; Department of General Surgery (CB), Division of Colorectal Surgery, Hospital of Manacor, Manacor; and Department of Anesthesia (EM), University General Hospital of Elche, Elche, Spain.

Correspondence: Pedro Moya, Filet de For a 96, 1^o, 03203 Elche, Spain (e-mail: pedromoyaforen@gmail.com).

PM, AA, and JMR designed the study; PM, LS-I, AG, OB, FJB, and CB performed the research; PM, EM, and AA analyzed the data; and PM and LS-I drafted the paper. AA and JMR critically revised the paper for important intellectual content. All authors have contributed to the work and approved the final version. This manuscript is not being considered for publication by any other journal.

This study was supported by a scholarship from La Fundación de la Mutua Madrileña.

The present manuscript was presented at the 2015 AEEP (Asociación Española de Coloproctología) Annual Meeting, Valencia, Spain, May 20–22, CO209.

Category: a. Colorectal / anal neoplasia.

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000003704

INTRODUCTION

The introduction of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs in the last decade has led to substantial improvements in the care of patients undergoing surgery on a scheduled basis.^{1,2} Strong evidence, including several clinical trials and a recent Cochrane Library systematic review, demonstrates that adherence to ERAS protocols can minimize morbidity while being cost-effective in shortening the length of stay (LOS) in the hospital following colorectal surgery.^{3–8} However, postoperative complications remain common, which affect the LOS, costs, and income associated with increased mortality.

Infections remain among the major complications that follow colorectal surgery. It is difficult to anticipate when such complications occur because their causes are varied. Furthermore, immunosuppression caused by surgical stress is one of the most important factors in complication development.⁹

In recent years, standard nutritional formulas have been modified by the addition of arginine, omega-3 fatty acids, glutamine, and other components, which may increase immune responses by modulating inflammatory responses or enhancing protein synthesis after surgery. The potential effects of these immunonutrients include reducing infectious and other postoperative complications.

The aim of this study is to examine whether the joint implementation of immunonutrition with an ERAS program improves morbidity, mortality, and LOS compared with classic nutritional supplements. At present, few studies have

investigated the role of immunonutrition, specifically in colorectal surgery. To the best of our knowledge, no studies have investigated immunonutrition within an ERAS program.

METHODS

Patients treated at 6 Spanish hospitals (University Hospital of Elche, University Hospital Lozano Blesa, Hospital of Torrevieja, Marina Alta Hospital, Hospital of Manacor, and Virgen del Puerto Hospital) with a preoperative diagnosis of colorectal cancer between January 2014 and March 2015 were included. All participating hospitals have vast experience in ERAS^{10–12} and are part of the ERAS Spain.

Study Design

The SONVI study is a prospective multicenter randomized single-blind trial with 2 parallel treatment groups receiving either the study product (an immune-enhancing feed (IEF)-ATEM-PERO produced by Vegenat or hypercaloric, high-protein supplement (HHS)-SUPRESSI of Vegenat) for 7 days prior to colorectal resection and for 5 days postoperatively. The patients were randomized using <http://www.randomization.com>.

Feeding Regimens

Patients who completed a staging workup and were deemed suitable candidates for colorectal resection were randomized to either the HHS group or IEF group. The contents of each feed are listed in Table 1.

The patients were asked to consume 2 cartons (400 mL) of their assigned feed per day for 7 days prior to surgery and to daily record the volume consumed in a dedicated “compliance diary.” This dietary supplement was consumed in addition to normal food intake. No patient received total parenteral nutrition during the preoperative period of the trial. Postoperatively, the patients were asked to consume 2 cartons (400 mL) of either feed each day for 5 days.

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion Criteria

All patients were required to be at least 18 years of age, to be scheduled for surgery for colorectal cancer, to be normonourished and to provide written consent.

Exclusion Criteria

All patients who did not meet the inclusion criteria were excluded. Other exclusion criteria included the need for emergency surgery, an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status IV, renal failure defined via hemodialysis, patients on immunomodulatory or nutritional supplements, hypersensitivity to arginine, omega-3 fatty acids, or nucleotides, the inability to consume oral nutrition (dysphagia, esophageal stricture, and pyloric stenosis), psychiatric disorders, HIV, pregnancy, bowel obstruction, and uncontrolled infection.

ERAS Protocol

The ERAS interventions used were based on previously published protocols (10–12), which required that, during the preoperative period, the patients be given advice and that they receive intravenous iron supplementation in cases of preoperative anemia and no preparation of the colon (diet low in fiber and enemas before surgery). In all cases, all patients were admitted to surgery day before or the same day. It also required

TABLE 1. Composition of Diet

Constituents (per 100 mL)	ATEMPERO	SUPRESSI
Energy, kcal	151	125
Protein, g, of which	8.3	6.3
Arginine	1	
RNA	0.2	
Carbohydrate, g, of which	13.3	13.1
Sugars	1	0.4
Fat, g	5	4.9
Omega-3-fatty acids	0.77	
Fiber, g	1.7	1.9
Osmolarity, mOsm/L	366	229
Sodium, mg	100	88
Potassium, mg	250	250
Chloride, mg	100	88
Calcium, mg	120	100
Magnesium, mg	31	20
Phosphorus, mg	115	94
Iron, mg	1.7	1.4
Zinc, mg	2.2	1.4
Copper, µg	169	141
Manganese, mg	0.27	0.19
Iodine, µg	18	13
Fluorine, µg	0.21	0.15
Chromium, µg	3.9	2.5
Molybdenum, µg	8.1	5.5
Selenium, µg	7.1	5.9
Vitamin A, µg	200	107
Vitamin D, µg	3.3	3
Vitamin E, mg	4.5	3.1
Vitamin K, µg	7.9	6.5
Vitamin B ₁ , mg	0.33	0.28
Vitamin B ₂ , µg	0.33	0.28
Niacin, mg	2.2	1.8
Vitamin B ₆ , µg	0.33	0.28
Vitamin B ₁₂ , µg	1	0.4
Pantothenic acid, mg	1.2	1
Biotin, µg	6	5
Folic acid, µg	41	40
Vitamin C, mg	33	11
Choline, mg	55	55

that the patients receive 4 carbohydrate-rich drinks (800 mL) 1 day prior to surgery and 2 additional drinks (400 mL each) on the morning of surgery. During surgery, goal-directed fluids were administered using esophageal Doppler monitoring, hypothermia and drainages were avoided, and epidural anaesthesia used. After surgery, nasogastric tubes were not used; rather, early mobilization was practiced, opioid-free pain control and prophylactic medication for nausea and vomiting used and oral fluids were administered early.

The patients were discharged following the criteria in ERAS. All patients were followed for at least 3 months. An online database was prepared for the collection of data from the various centers.

Protocol for the Prevention of Surgical Site Infection

All patients were treated according to this protocol and included an antiseptic shower with chlorhexidine soap the same

day of the intervention, preoperative preparation of the skin with chlorhexidine/alcohol solution, intravenous surgical antimicrobial prophylaxis (metronidazole and tobramycin) administered 30 minutes before incision, perioperative glucose levels <200 mg/dL, glove change every 90 minutes, perioperative maintenance of patient normothermia, and no bowel preparation. For extraction of the surgical specimen it was used a self-retractor for laparotomy (Alexis Wound Retractor; Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA or 3M Steri-Drape Wound Edge Protector, 3M, Minnesota). The incisions were closed using buried triclosan-coated polydioxanone antimicrobial sutures (PDS Plus Antibacterial Suture; Ethicon Inc, Somerville, NJ); and irrigated with chlorhexidine solution. The incision were coated with cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond; Ethicon Inc, Somerville, NJ).

Outcome Measures

Patient baseline characteristics at the time of surgery (age, sex, ASA status, and major comorbidities) were obtained from each patient. ERAS compliance was determined and recorded in the database. Compliance with all interventions was combined and expressed as the percentage of patients who received the correct intervention and documentation.

The 30-day postoperative complications were recorded. Complications were defined as any deviation from the normal postoperative course and divided into minor and major complications. Minor complications included minor risk events, such as wounds infection opened at the bedside, urinary tract infection, or postoperative ileus (Clavien-Dindo I–II).¹³ Major complications included potentially life-threatening complication and those with a need of surgical, endoscopic, or radiological intervention, such as anastomotic leak, abdominal abscess, and pneumonia (Clavien-Dindo III–IV).¹³ Surgical site infection was defined according to the Centers for Disease Control and Prevention classification of surgical site infection and divided into superficial and deep incisional (spontaneous drainage of purulent material from the wound or from the surgeon's deliberate revision and positive culture of drained serous fluid) or organ/space infection. LOS, rates, and causes of readmissions were also documented.

Analytical (hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, procalcitonin, and C-reactive protein) and nutritional (total protein, albumin, prealbumin, transferrin, and zinc) variables were determined before nutritional supplementation, on the day of surgery and on the third day postoperatively.

Ethics

The study was presented to each Hospital Ethical Board and accepted as an interventional multicenter randomized study. The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and local legislation. The patients gave informed consent to participate in the study. This study has been registered in the NCT register as NCT02393976.

Sample Size Calculation

The hypothesis of this trial was that immunonutrition would reduce the overall postoperative 30-day morbidity rate. The sample size calculation was based on the detection of significant differences in the primary endpoint parameter of the trial. We assumed a postoperative infectious complication rate of 30% in the HHS group according to several complication rates after colorectal surgery.^{14–21} With an expected complication rate of 15% in the IEF group, the trial sample size

necessary for power of 80% and a 1-sided significance level of 0.05 was calculated to be 119 patients per group. An assumed 10% dropout rate in this trial (due to noncompliance, intolerance, etc.) increased the sample size to 132 patients per group. Therefore, at least 264 patients had to be included in the trial.

Statistical Analyses

Statistical analyses of any differences between the 2 groups were performed using SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL). The data were presented as the means \pm standard standard deviations or as medians and interquartile ranges where appropriate. For dichotomous outcomes, the treatment groups were compared using the χ^2 test, Mann–Whitney *U* and Kruskal–Wallis tests were used for continuous, non-normally distributed outcomes. For continuous, normally distributed data, ANOVA was used.

RESULTS

Patients

Figure 1 shows the CONSORT flowchart for the study. A total of 264 patients were randomized, 7 of whom did not receive the intervention and 13 opted not to participate after the study started. Thus, 244 of the patients who were recruited to the trial over an 18-month period (HHS, *n* = 122; IEF, *n* = 122) completed the 7-day preoperative phase of the study.

The median age of the patients was 69 years (41–89); 46.3% were women (113 patients). The patients' ASA physical status classifications were distributed as follows: I, 14.8% (36); II, 63.9% (156); and III, 21.3% (52).

At baseline, the 2 groups were comparable for age, sex, surgical risk, comorbidity (Table 2), and analytical and nutritional parameters (Table 3).

Results After 7 Days of Preoperative Nutritional Supplementation

Patient Enteral Nutritional Supplementation Compliance and Tolerance

All patients completed the preoperative nutritional treatment with a consumption of 400 mL per day. There were no differences between groups in the volume of preoperative drinks consumed. Preoperatively, the nutritional supplement drinks did not reduce the patients' percentage of normal diet intake.

Nutritional Laboratory Parameters

The results at baseline and after 7 days of preoperative feeding are shown in Table 3. At the time of recruitment, there were no significant differences between the 2 groups in serum protein, albumin, prealbumin, transferrin, and zinc; this was also true after the nutritional treatment. However, levels of serum proteins, albumin, and zinc after the nutritional intervention were significantly higher in both groups compared with the initial determination. No significant changes in the levels of transferrin were observed after 7 days of preoperative feeding in either group (Table 3).

Analytical Parameters

The results at baseline and after 7 days of preoperative feeding are shown in Table 3. At recruitment, there were no significant differences between the 2 groups in hemoglobin levels, leukocytes, lymphocytes, procalcitonin, or C-reactive

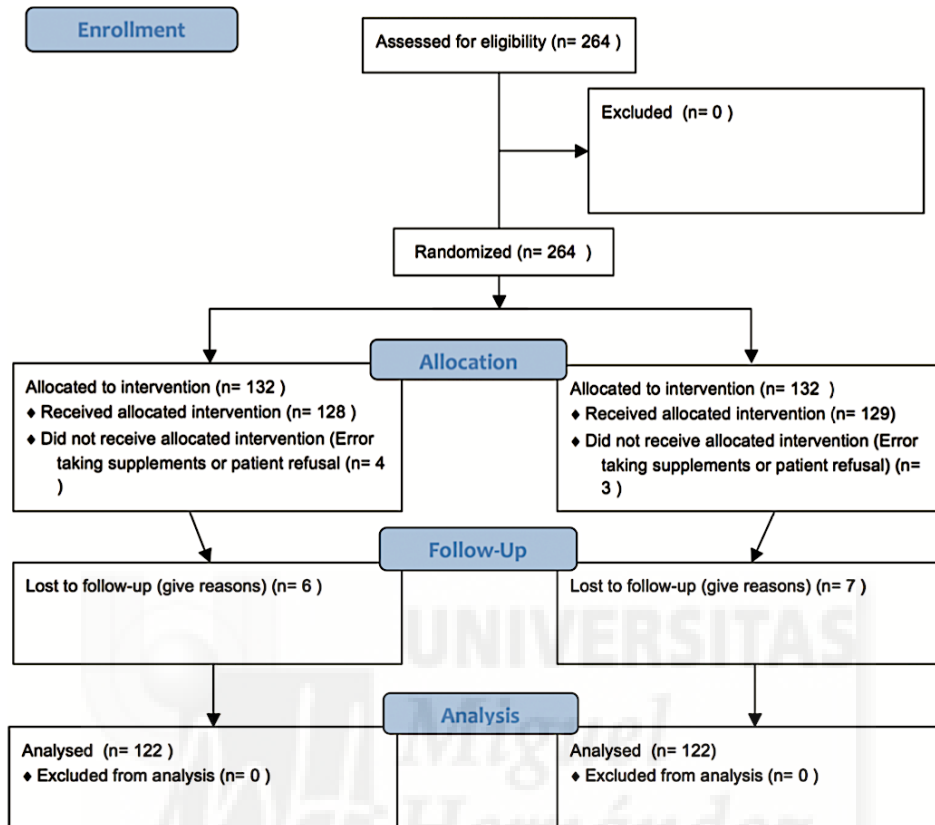


FIGURE 1. Flow diagram for the trial.

protein; this was also true after the nutritional treatment. However, the levels of hemoglobin (ERAS includes intravenous iron supplementation in cases of preoperative anemia) and lymphocytes after the nutritional intervention were significantly higher in both groups. No significant changes in the levels of leukocytes, procalcitonin, or C-reactive protein were observed after 7 days of preoperative feeding in either group (Table 3).

Surgery, Postoperative Treatment, and Postoperative Nutritional Supplementation

Of the patients, 74.6% (182) underwent laparoscopic surgery; 25.4% (62) underwent open surgery. Some 8.8% of the laparoscopically intervened patients required conversion to laparotomy (16). Sigmoidectomy and right hemicolectomy made up the majority of procedures performed (54.1%). The mean duration of surgery was 161.72 minutes (60–380). The median length of time spent in the recovery room was 208 minutes (60–540). There were no significant differences between the 2 groups in terms of the operative time or estimated

intraoperative blood loss (121,210 mL \pm 12,706 vs. 109,467 mL \pm 11,804, $P = 0.321$). Table 2 shows the surgical techniques used and the surgical procedures followed.

Main Features of the Protocol and Their Compliance Rates

Table 4 shows the compliance rates for the main features outlined in the ERAS protocol by groups. We did not find significant differences between the groups. The overall compliance to the protocol was approximately 80% but varied widely in its various components without differences between the groups.

Patient Enteral Nutritional Supplementation Compliance and Tolerance

After surgery, supplement intake averaged 205 \pm 12.61 mL on the operative day. There were no differences between groups in the volume of postoperative drinks

TABLE 2. Characteristics and Surgical Procedures of the 2 Groups

Patients Characteristics	Without Perioperative Immunonutrition N = 122	With Perioperative Immunonutrition N = 122	P Value
Age, y	68 (41–89)	70 (42–88)	0.199
Sex			0.369
Female	53 (43.4%)	60 (49.2%)	
Male	69 (56.6%)	62 (50.8%)	
BMI, kg/m ²	26.64 ± 6.13	27.05 ± 7.35	0.635
Surgical risk: ASA			0.934
ASA I	17 (13.9%)	19 (15.6%)	
ASA II	79 (64.8%)	77 (63.1%)	
ASA III	26 (21.3%)	26 (21.3%)	
Morbidity			
Diabetes	22 (18.0%)	17 (13.9%)	0.382
Hypertension	32 (26.2%)	40 (32.8%)	0.261
Heart disease	12 (9.8%)	7 (5.7%)	0.232
Respiratory disease	11 (9.0%)	9 (7.4%)	0.641
TNM			
Carcinoma in situ	6 (4.9%)	8 (6.6%)	0.857
Stage I	38 (31.1%)	32 (26.2%)	
Stage II	43 (35.2%)	41 (33.6%)	
Stage III	22 (18.0%)	26 (21.3%)	
Stage IV	13 (10.7%)	15 (12.3%)	
Surgical technique			0.796
Laparoscopy	90 (73.8%)	92 (75.4%)	
Conventional	32 (26.2%)	30 (24.6%)	
Surgical procedure			0.640
Right hemicolectomy	35 (28.7%)	37 (30.3%)	
Extended right hemicolectomy	3 (2.5%)	9 (7.4%)	
Transverse resection	2 (1.6%)	0 (0%)	
Left hemicolectomy	7 (5.7%)	5 (4.1%)	
Sigmoidectomy	30 (24.6%)	30 (24.6%)	
High anterior resection	16 (13.1%)	13 (10.7%)	
Low anterior resection	23 (18.9%)	22 (18.0%)	
Subtotal colectomy	3 (2.5%)	4 (3.3%)	
Abdominoperineal amputation	3 (2.5%)	2 (1.6%)	
Anastomosis technique			0.605
Manual	18 (15.8%)	22 (18.3%)	
Mechanic	96 (84.2%)	98 (81.7%)	

Quantitative variables are expressed as medians plus minimum and maximum values; qualitative variables are expressed as absolute numbers and percentages.

consumed (211 ± 12.68 mL for HHS and 198 ± 12.56 mL for IEF; *P* = 0.389).

Postoperative nutritional supplement tolerance was determined to be good in 154 patients (79 patients for IEF and 75 patients for HHS) and poor in 67 patients (34 for IEF and 33 for HHS). No supplement was ingested by 23 patients (9 and 14 patients for IEF and HHS, respectively). There were no significant differences between groups (*P* = 0.940).

Among the patients with poor tolerance, 9 in each group had nausea (27.3% in HHS and 26.5% in IEF), 31 (36.4 and 55.9%, respectively) had heaviness, 11 had heartburn (24.2 and 8.8%, respectively), and 7 had vomiting (12.1% and 8.8%, respectively). There were no statistically significant differences (*P* = 0.263).

Some 62.3% (76) for HHS and 65.6% (80) for IEF complied with the postoperative nutritional protocol (*P* = 0.594). Postoperatively, the nutritional supplements did not reduce the percentage of normal diet consumed by the patients.

Postoperative Hospital Stay and Readmission Rate

The median length of the postoperative hospital stay was 5 days (3–52 days, 5 days for HHS (3–52) and 5 days for IEF (3–20)) with no difference between groups (*P* = 1.000). Of the patients, 3.27% (8 patients, 4 in each group) were readmitted following discharge for medical or surgical reasons without statistically significant between-group differences. Two patients presented with febrile syndrome, 3 with diarrhea, 1 with an abdominal wall abscess, 1 with a late anastomotic leak, and 1 with vomiting.

Postoperative Morbidity/Mortality

Table 5 summarizes the complications encountered. Approximately 71% of the patients had an uneventful postoperative course without complications. As shown in the table,

TABLE 3. Variations of Nutritional and Analytical Parameters

	Time Point	Without Perioperative Immunonutrition N = 122	With Perioperative Immunonutrition N = 122	No IMN Vs. IMN P Value	
Nutritional parameters					
Serum protein	Day -7	6.244 ± 0.8460	6.207 ± 0.8405	P = 0.863	
	Day 0	6.609 ± 0.9011	6.543 ± 0.9240	P = 0.950	
	Day -7 vs. Day 0	P = 0.000*	P = 0.000*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	5.417 ± 0.7858	5.378 ± 0.8497	P = 0.747	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.000[†]		
	Albumin	3.637 ± 0.5925	3.701 ± 0.5596	P = 0.492	
Day -7 vs. Day 0	Day 0	3.804 ± 0.6887	3.849 ± 0.7397	P = 0.631	
	Day -7 vs. Day 0	P = 0.044*	P = 0.036*		
	Day +3	3.038 ± 0.6306	3.015 ± 0.4871	P = 0.890	
Day 0 vs. Day +3	Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.000[†]		
	Prealbumin	29.846 ± 13.5532	29.416 ± 9.1751	P = 0.398	
	Day 0	30.114 ± 12.8996	30.707 ± 10.5840	P = 0.789	
Day -7 vs. Day 0	Day -7 vs. Day 0	P = 0.691*	P = 0.362*		
	Day +3	25.084 ± 15.7436	25.986 ± 11.3663	P = 0.993	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.000[†]		
Transferrin	Day -7	308.02 ± 70.576	307.07 ± 76.087	P = 0.439	
	Day 0	309.89 ± 67.338	308.17 ± 66.001	P = 0.300	
	Day -7 vs. Day 0	P = 0.720*	P = 0.854*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	275.83 ± 90.405	287.77 ± 95.956	P = 0.691	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.007[†]	P = 0.000[†]		
	Zinc	69.129 ± 16.2633	71.745 ± 16.6041	P = 0.420	
Day -7 vs. Day 0	Day 0	74.540 ± 14.5903	77.178 ± 15.2985	P = 0.094	
	Day -7 vs. Day 0	P = 0.000*	P = 0.003*		
	Day +3	64.225 ± 22.9846	69.236 ± 15.1272	P = 0.348	
Day 0 vs. Day +3	Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.002[†]		
	Analytical Parameters				
	Hemoglobin	Day -7	12.186 ± 1.6940	12.176 ± 1.5096	P = 0.965
Day 0		12.734 ± 2.0344	12.744 ± 1.6448	P = 0.699	
Day -7 vs. Day 0		P = 0.000*	P = 0.000*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	10.965 ± 1.5866	10.870 ± 1.4809	P = 0.638	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.000[†]		
	Leukocytes	Day -7	8.0380 ± 4.19215	8.0945 ± 3.48117	P = 0.917
Day 0		8.2754 ± 5.88325	8.1160 ± 3.15727	P = 0.614	
Day -7 vs. Day 0		P = 0.429*	P = 0.922*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	8.8953 ± 4.10177	8.970 ± 4.04927	P = 0.890	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.023[†]	P = 0.000[†]		
	Lymphocytes	Day -7	1.8813 ± 1.11380	1.8693 ± 3.46098	P = 0.990
Day 0		2.1412 ± 1.02489	2.6785 ± 5.97097	P = 0.443	
Day -7 vs. Day 0		P = 0.002*	P = 0.024*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	1.3698 ± 0.80401	1.6903 ± 1.10967	P = 0.023	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.0012[†]	P = 0.000[†]		
	Procalcitonin	Day -7	0.1944 ± 0.24598	0.1976 ± 0.24542	P = 0.516
Day 0		0.1765 ± 0.21505	0.1767 ± 0.21475	P = 0.904	
Day -7 vs. Day 0		P = 0.398*	P = 0.449*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	1.4461 ± 4.65345	1.1818 ± 1.78219	P = 0.890	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.043[†]	P = 0.000[†]		
	C-reactive protein	Day -7	7.3823 ± 9.45163	7.2911 ± 18.23828	P = 0.993
Day 0		6.7446 ± 12.49258	6.2431 ± 13.44207	P = 0.752	
Day -7 vs. Day 0		P = 0.625*	P = 0.499*		
Day 0 vs. Day +3	Day +3	61.1248 ± 94.66588	64.0397 ± 82.73042	P = 0.774	
	Day 0 vs. Day +3	P = 0.000[†]	P = 0.000[†]		

Data are expressed as mean ± SEM.

IMN = immunonutrition.

*Paired *t* test before and after nutritional intervention preoperative.†Paired *t* test Day 0 vs. Day +3.

TABLE 4. Compliance With ERAS Protocol of the 2 Groups

Compliance With ERAS Protocol	Without Perioperative Immunonutrition N = 122	With Perioperative Immunonutrition N = 122	P Value
Preoperative			
Perioperative information	122 (100%)	122 (100%)	<i>P</i> = 1.000
No colon preparation protocol	106 (86.9%)*	109 (89.3%)*	<i>P</i> = 0.553
Carbohydrate-rich drinks on day before surgery	78 (63.9%)	79 (64.8%)	<i>P</i> = 0.894
Carbohydrate-rich drinks before surgery	78 (63.9%)	78 (63.9%)	<i>P</i> = 1.000
Surgery			
Goal directed fluids	87 (71.3%)	85 (69.7%)	<i>P</i> = 0.779
No hypothermia	114 (93.4%)	109 (90.1%)	<i>P</i> = 0.341
No drainage	81 (66.4%)	88 (72.1%)	<i>P</i> = 0.634
Epidural anaesthesia	90 (73.8%)	96 (78.7%)	<i>P</i> = 0.367
Postoperative			
No nasogastric tube	117 (95.9%)	114 (93.4%)	<i>P</i> = 0.392
Early mobilisation	89 (73.0%)	99 (81.1%)	<i>P</i> = 0.128
Early taking of fluids by mouth	100 (82%)	108 (88.5%)	<i>P</i> = 0.149
Opioid-free pain control	88 (72.1%)	85 (69.7%)	<i>P</i> = 0.672
Prophylactic medication for nausea and vomiting	105 (86.1%)	99 (81.1%)	<i>P</i> = 0.299

*No diet low in fiber or enemas given preoperatively.

globally, the patients who received immunonutrition presented with fewer complications (23% vs. 35.20%, *P* = 0.035).

The most common complications were surgical (19.25%; 47 patients) followed by infectious complications (17.25%; 42). The most common surgical complications were paralytic ileus (10.65%; 26) and anastomosis leakage (6.55%; 16) (Table 6). Finally, the most common infectious complications were surgical site infection (superficial and deep incisional site infection (11%; 27) and organ/space infection (1.6%; 3)), urinary tract infection (0.8%; 2), and respiratory infection (2%; 5). Nineteen patients (8.8%) required repeat surgery. Causes included anastomotic

leakage (16), hemoperitoneum (2), and internal hernia (1). No patients died during the hospital stay or following discharge.

Table 5 shows the differences between the groups. There were fewer complications in IEF than HHS, primarily due to a significant decrease in infectious complications (23.8% vs. 10.7%, *P* = 0.0007). Among the infectious complications, surgical site infection was significantly different between groups (17.2% vs. 5.7%, *P* = 0.0005). After excluding patients with anastomotic dehiscence, surgical site infection remains higher in HHS (12.7% vs. 4.4%, *P* = 0.039). Other infectious complications were lower for IEF but without statistically significant

TABLE 5. Complications

Outcome Variable	Without Perioperative Immunonutrition N = 122	With Perioperative Immunonutrition N = 122	RR (95% CI)	P Value
Percentage with any complications*	35.20%	23.00%	0.547 (0.312–0.960)	0.035
Percentage with any surgical complications*	21.30%	17.20%	0.768 (0.405–1.455)	0.417
Anastomotic leak	8.20%	4.90%	0.579 (0.204–1.647)	0.301
Ileus	13.10%	8.20%	0.592 (0.257–1.361)	0.213
Others	0.80%	3.30%	4.102 (0.452–37.238)	0.175
Percentage with any infectious complications*	23.80%	10.70%	0.382 (0.188–0.778)	0.007
Surgical site infection	17.2%	5.70%	0.293 (0.119–0.717)	0.005
Superficial and Deep incisional	16.4%	5.70%	0.310 (0.126–0.764)	0.008
Organ/Space	2.40%	0.80%	0.328 (0.034–3.196)	0.313
Pneumonia	3.30%	1.60%	0.492 (0.088–2.736)	0.408
Urinary tract infection	0.80%	0.80%	1.000 (0.062–16.171)	1
Venous catheter infection	7.40%	3.30%	0.426 (0.127–1.421)	0.154
Mortality	0%	0%		
Reoperation rate	9%	6.60%	0.708 (0.275–1.826)	0.474

RR = relative risk with 95% confidence interval in ().

*Note that a patient may experience more than one complication.

TABLE 6. Characteristics and Surgical Procedures in Patients With Anastomotic Leaks

Patients With Anastomotic Leak	Without Perioperative Immunonutrition N = 10	With Perioperative Immunonutrition N = 6	P Value
Age, y	69 (55–81)	69 (51–80)	0.894
Sex			0.551
Female	2 (20%)	2 (33.3%)	
Male	8 (80%)	4 (66.7%)	
BMI, kg/m ²	27.92 ± 8.11	26.22 ± 6.24	0.668
Surgical risk: ASA			0.424
ASA I	0	0	
ASA II	7 (70%)	3 (50%)	
ASA III	3 (30%)	3 (50%)	
Morbidity			
Diabetes	1 (10%)	0	0.424
Hypertension	3 (30%)	2 (33.3%)	0.889
Heart disease	5 (50%)	1 (16.7%)	0.182
Respiratory disease	1 (10%)	0	0.424
Surgical technique			0.869
Laparoscopy	8 (80%)	5 (83.3%)	
Conventional	2 (20%)	1 (16.7%)	
Surgical procedure			0.813
Right hemicolectomy	4 (40%)	3 (50%)	
Extended right hemicolectomy	0	0	
Transverse resection	0	0	
Left hemicolectomy	2 (20%)	0	
Sigmoidectomy	1 (10%)	1 (16.7%)	
High anterior resection	1 (10%)	1 (16.7%)	
Low anterior resection	2 (20%)	1 (16.7%)	
Subtotal colectomy	0	0	
Abdominoperineal amputation	0	0	
Anastomosis technique			0.696
Manual	1 (10%)	1 (16.7%)	
Mechanic	9 (90%)	5 (83.3%)	
Neoadjuvant therapy	3 (30%)	2 (33.3%)	0.869

Quantitative variables are expressed as medians plus minimum and maximum values; qualitative variables are expressed as absolute numbers and percentages.

differences. When the analysis according to the approach path is performed, we observe that, apart from this, a decrease in infectious complications occurs ($P = 0.044$ for laparoscopic surgery and $P = 0.049$ for conventional surgery).

Complications according to the Clavien-Dindo¹³ classification are shown in Table 7. To further analyze complications, we divided them into minor (Clavien-Dindo I–II) and major (Clavien-Dindo III–IV) and observed a minor complication incidence of 19.3% (for IEF and HHS, 25.4% vs. 13.1%, respectively, with statistically significant differences ($P = 0.048$)) and major complication incidence of 9.8% (9.8% vs. 9.8%).

Nutritional Laboratory Parameters

For both groups, the postoperative serum protein, albumin, prealbumin, transferrin, and zinc levels were substantially decreased compared with the preoperative levels. The postoperative serum levels show a similar drop between groups (Table 3).

Analytical Parameters

In both groups, postoperative serum hemoglobin levels were substantially decreased compared with preoperative levels ($P = 0.000$). Likewise, we observed an increase in white blood cell count, C-reactive protein, and procalcitonin and decreased lymphocyte count compared with their preoperative values. All of these postoperative changes were similar between the 2 groups, with the exception of lymphocyte levels in the plasma. This decrease was greater in the HHS patients, that is, IEF patients had higher levels of lymphocytes on the third postoperative day ($P = 0.023$). Postoperative levels are shown in Table 3.

DISCUSSION

This trial showed that the combination of ERAS care and immunonutrient supplements reduces postoperative complications. Patients receiving immunonutrients preoperatively and postoperatively had fewer complications (primarily infectious) than those who received standard supplements. Notably,

TABLE 7. Complications According to Clavien–Dindo Classification

Clavien-Dindo Classification	Without Perioperative Immunonutrition	With Perioperative Immunonutrition	P Value
	N = 122	N = 122	
No complication	64.80%	77.00%	0.144
Clavien-Dindo I	12.30%	5.70%	
Clavien-Dindo II	13.10%	7.40%	
Clavien-Dindo III	3.30%	4.90%	
Clavien-Dindo IV	6.60%	4.90%	

this study is the first to demonstrate the advantages of using immunonutrients in an ERAS protocol. Guidelines²² currently recommend the use of immunonutrients within these protocols; however, these recommendations have been based on scant scientific evidence. This study provides stronger evidence for this recommendation.

The first issue to be addressed when analyzing the results of our study is the use of nutritional supplements in well-nourished patients. The role of these supplements in malnourished patients is obvious; however, the role of nutritional supplements in well-nourished patients who are undergoing colorectal surgery is currently debated. Traditionally, supplementation would not be recommended for these patients; however, its use in maintaining or even improving the nutritional status of patients before surgery has spread. As our results show, supplements led to significant improvements in nutritional values (in both the IEF and HHS groups) despite being consumed for only 7 days preoperatively. Levels of serum proteins, albumin, and zinc after nutritional intervention increased even though we only include normo-nourished patients. It is therefore possible to improve the nutritional status of these patients with short-term preoperative supplementation, regardless of whether the products contain immunonutrients. Our results are consistent with a recent meta-analysis²³ published by Hegazi et al, which recommended the use of preoperative nutritional supplements to prepare surgical patients regardless of their nutritional status.

However, surgery is a stressor on the patient and induces changes in the activity of both innate and adaptive immunity.²⁴ Immune system responses after surgery can be inappropriate in some cases (e.g., systemic inflammatory response syndrome). To modulate this response, patients have recently received nutritional formulas containing certain immunonutrients, primarily arginine, glutamine, omega-3 fatty acids, and nucleotides. However, scientific evidence regarding the effectiveness of this supplementation is limited. Our results improve our knowledge of the benefits of using these substances in surgical patients.

In that same meta-analysis, no significant differences were observed between preoperative immunonutrition and standard nutrition in their effects on postoperative clinical outcomes for any type of surgery,²³ while our results indicate otherwise. Immunonutrition supplementation reduces global complications and infectious complications and may even, as some studies indicate, reduce anastomotic leaks.^{25–27} Perioperative administration was associated with a statistically significant reduction in anastomotic dehiscence, whereas a reduction in noninfective complications was demonstrated with postoperative administration in another meta-analysis.²⁸ Our results are consistent with these meta-analyses; however, despite observing a lower incidence of anastomotic leaks, these results were not statistically significant. Notably, infectious complications were clearly

reduced when the diet was supplemented with immunonutrients. However, due to the improvements in nutritional analytical values in both groups and because the best results in terms of morbidity and mortality were obtained in the immunonutrition group, we recommend that immunonutrient supplementation be provided both preoperatively and postoperatively.

Our study is one of few that focus only on patients undergoing treatment for colorectal cancer. Most existing studies include a variety of gastrointestinal surgeries. Additionally, the published results are contradictory in some cases.

For example, Braga et al²⁹ demonstrated that perioperative administration of enteral supplements enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids decreases the rate of postoperative infections. The same group, which is based at the University of San Rafael in Milan, performed another interesting study comparing 4 groups: 1 group received arginine supplements and omega-3 fatty acids for 5 days preoperatively; another group, pre- and postoperative immunonutrient supplements; a third group, standard isoenergetic and isonitrogenous supplements; and a fourth group, no supplements. In this study, immunonutrition supplementation improved immune response and increased intestinal microperfusion and oxygenation. There are additional benefits to the postoperative extension of immunonutrition.³⁰ Horie et al³¹ stated that preoperative immunonutrition can reduce the rate of surgical site infection.

However, not all published results find benefits of immunonutrients in terms of postoperative infection. Helminen et al³² observed no benefit for routinely prescribed immunonutrition. Sorensen et al³³ (elective surgery for colorectal cancer) and Finco et al³⁴ (laparoscopic colorectal surgery) reached the same conclusion.

Another important aspect of our study is the less marked reduction in lymphocyte values experienced by the immunonutrition group postoperatively. As the only value with statistically significant differences in both groups, we can assume that the existing difference in postoperative complications between the groups may result from these values. In fact, it has recently been reported that a shift toward Th2 dominance in the Th1/Th2 cytokines during the early postoperative period is directly associated with infectious complications.³⁵ Matsuda et al³⁶ described a correction in the balance of Th1/Th2 cytokines in patients with colorectal cancer who were undergoing surgery and received an oral diet supplemented with arginine, omega-3 fatty acids, and ribonucleic acid. They concluded that this balance correction may be an important determinant of the clinical benefits of immunonutrients and of how immunonutrition reduces postsurgical infections.

The degree of compliance with the items included in the ERAS program is an important factor in the reduction of postoperative complications and the achievement of early recovery of our patients. In our study, compliance was higher

than 80%. If we compare these results with those recently published by The ERAS Compliance Group³⁷ (overall compliance of 76.6% for colon cancer and 75.0% for rectal cancer), the compliance rates are very similar and much higher than those published when we started these programs.¹⁰ It is therefore shown that compliance increases as the teams gain experience in these protocols.

Although ERAS reduces the risk of complications compared with the traditional treatment scheme³⁸ and each of the steps outlined in ERAS is based on scientific evidence, it is necessary to continue working on methods to reduce complications. Immunonutrition represents one of these potential points of entry.

Our study has some limitations. First, the number of cases was insufficient to make robust conclusions and the sample size has been calculated to obtain a statistically significant difference for infectious complications. We suggest a study with more participants to check if noninfectious complications also decreased when immunonutrient-enriched supplements are used. Second, not all patients could ingest all postoperative supplements, although there were no differences in intake between the 2 groups. Likewise, although similar in composition (except immunonutrients), there is a global difference of approximately 100 kcal per day between the 2 nutritional supplements, we do not believe that influence, as well as this dietary supplement was consumed in addition to normal food intake. Third, not being double-blind study could contribute to some form of bias. On the other hand, our study was performed at 6 reference centers in Spain with multidisciplinary teams who were fully dedicated to colorectal surgery and had previous experience in the implementation of ERAS programs. Therefore, it may be difficult to reproduce our results in nonexperienced groups. Finally, despite using 2 comparable groups, we included various surgical procedures and 2 modalities (laparoscopic and conventional).

CONCLUSIONS

Based on the data from the present multicenter, randomized study, the implementation of ERAS protocols including immunonutrient-enriched supplements reduces complications in patients undergoing colorectal resection. However, further studies are needed to understand how immunonutrients improve the prognosis of patients with colorectal cancer and the potential mechanisms involved in immunonutrient-enriched supplements reduces the complications of patients undergoing colorectal resection.

REFERENCES

- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;183:630–641.
- Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg*. 2005;92:3–4.
- Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg*. 2006;93:800–809.
- Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, et al. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*. 2011;149:830–840.
- Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, et al. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011CD007635.
- Odematt M, Miskovic D, Flashman K, et al. Major postoperative complications following elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis*. 2015;17:141–149.
- Lv L, Sao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:1549–1554.
- Lohsiriwat V. Impact of an enhanced recovery program on colorectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:3825–3828.
- Faist E, Kupper TS, Baker CC, et al. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg*. 1986;121:1000–1005.
- Ramirez JM, Blasco JA, Roig JV, et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg*. 2011;14:11.
- Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M, et al. A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2014;16:134–140.
- Arroyo A, Ramirez JM, Callejo D, et al. Influence of size and complexity of the hospitals in an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:1637–1644.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187–196.
- Löhde E, Scholz L, Gemperle A, et al. Comparative analysis of mezlocillin/metronidazole and amoxicillin/clavulanic acid as “one shot” preventive antibiotic administration in colorectal interventions. *Zentralbl Chir*. 1992;117:325–330.
- Ostanin AA, Pal'tsev AV, Shalганova IG, et al. Cytokines in the treatment and prevention of postoperative infectious complications in patients with colorectal cancer. *Vopr Onkol*. 1999;45:612–616.
- Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg*. 2000;87:1553–1562.
- Horzic M, Kopljar M. Postoperative infections in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:101–104.
- Svensden MN, Ytting H, Brünner N, et al. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7:463–471.
- Jung B, Pahlman L, Nyström PO, Nilsson E. Mechanical Bowel Preparation Study Group. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg*. 2007;94:689–695.
- Ruiz Tovar J, Badia JM. Prevention of surgical site infection in abdominal surgery. A critical review of the evidence. *Cir Esp*. 2014;92:223–231.
- Crombe T, Bot J, Messenger M, et al. Malignancy is a risk factor for postoperative infectious complications after elective colorectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:885–894.
- Alfonso P, Slim K, Chauvin M, et al. Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33:370–384.
- Hegazi RA, Husted DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;219:1078–1087.

24. Maung AA, Davis KA. Preoperative nutritional support immunonutrition, probiotics and anabolic steroids. *Surg Clin North Am.* 2012;92:273–283.
25. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012;255:1060–1068.
26. Heys SD, Walker LG, Smith I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg.* 1999;229:467–477.
27. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30:1592–1604.
28. Osland E, Hossain MB, Khan S, et al. 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;38:53–69.
29. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg.* 1999;134:428–433.
30. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002;132:805–814.
31. Horie H, Okada M, Kojima M, et al. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today.* 2006;36:1063–1068.
32. Helminen H, Raitanen M, Kellosalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg.* 2007;96:46–50.
33. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014;101:33–42.
34. Finco C, Magnini P, Sarzo G, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2007;21:1175–1179.
35. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S, et al. Surgical influence on TH1/TH2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg.* 2003;27:522–528.
36. Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, et al. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:507–516.
37. Compliance E.R.A.S Group. The impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg.* 2015;261:1153–1159.
38. Nicholson A, Lowe MC, Parker J, et al. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg.* 2014;101:172–188.



