



**Programa Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas.**

**EFFECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL PERIFÉRICA EN
PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN
RÉGIMEN DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL.**

FRANCISCO LÓPEZ RODRÍGUEZ -ARIAS

Director de la tesis

Dr. D. Antonio Arroyo Sebastián

Codirector de la tesis

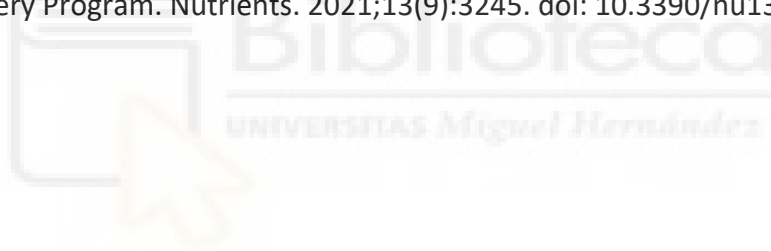
Dr. D. Luis Sánchez Guillén

Universidad Miguel Hernández de Elche

-2022-

La presente Tesis Doctoral, titulada “**Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica en pacientes operados de cáncer colorrectal en régimen de Rehabilitación Multimodal**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

1. Sánchez-Guillén L, Soriano-Irigaray L, López-Rodríguez-Arias F, Barber X, Murcia A, Alcaide MJ, Aranaz-Ostáriz V, Soler-Silva Á, Navarro-Ruiz A, Arroyo A. Effect of Early Peripheral Parenteral Nutrition Support in an Enhanced Recovery Program for Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Open Trial. *J Clin Med*. 2021;10(16):3647. doi: 10.3390/jcm10163647.
2. López-Rodríguez-Arias F, Sánchez-Guillén L, Lillo-García C, Aranaz-Ostáriz V, Alcaide MJ, Soler-Silva Á, Soriano-Irigaray L, Barber X, Arroyo A. Assessment of Body Composition as an Indicator of Early Peripheral Parenteral Nutrition Therapy in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery in an Enhanced Recovery Program. *Nutrients*. 2021;13(9):3245. doi: 10.3390/nu13093245.

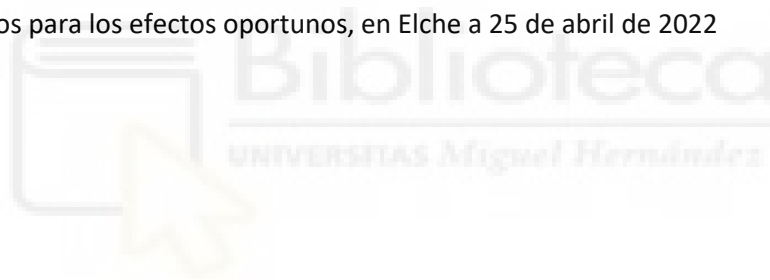


El Dr. D. **Antonio Arroyo Sebastián** director, y el Dr. D. **Luis Sánchez Guillén**, codirector de la tesis doctoral titulada **“Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica en pacientes operados de cáncer colorrectal en régimen de Rehabilitación Multimodal”**

INFORMA/N:

Que D. **Francisco López Rodríguez -Arias** ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica en pacientes operados de cáncer colorrectal en régimen 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 para los efectos oportunos, en Elche a 25 de abril de 2022



Director de la tesis

Dr. D. Antonio Arroyo Sebastián

Codirector de la tesis

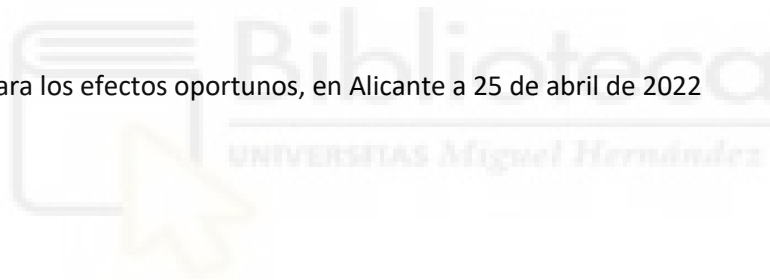
Dr. D. Luis Sánchez Guillén

El Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que D. Francisco López Rodríguez -Arias ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica en pacientes operados de cáncer colorrectal en régimen 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 firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 25 de abril de 2022



Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

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

“Es muy peligroso, Frodo, cruzar tu puerta. Pones tu pie en el camino, y si no cuidas tus pasos, nunca sabes a donde te pueden llevar” J. R. R. Tolkien.



**A mis padres,
Salvador y Victoria**

**y a Vero,
mi compañera de viaje.**



Biblioteca

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Antonio Arroyo, director de esta tesis, por su confianza y apoyo constante. Gracias por ayudarme a descubrir y desarrollar cualidades que no creía tener. Sin su estímulo este trabajo no habría existido.

Al Dr. Luis Sánchez Guillén, codirector de esta tesis, por ser una guía en todo este proceso, por ayudarme a ver que siempre hay que mirar más lejos y por ser mi mejor aliado dentro de un quirófano.

A todos mis compañeros del Hospital General Universitario de Elche, por hacer que ir a trabajar cada día sea un placer.

A mi padre, por educarme en valores de esfuerzo y honor. Por ser el referente en el que mirarme cada día. Soy mejor persona por ser hijo tuyo.

A mi madre, por enseñarme que el amor incondicional y sin medida puede ser eterno. Sigues y seguirás estando presente todos los días de mi vida.

A mi hermana, Marina, por ser ese faro que siempre está presente a pesar de la distancia. Por escucharme y apoyarme en mis locuras.

A Vero, mi compañera de viaje, mi mejor amiga. La persona con la que construyo mi presente y mi futuro y que da sentido a todo lo que hago. Gracias por cuidarme y soportarme, a veces sin merecerlo.

Y a mis hijos, por llenar de luz mis días. Espero poder cuidarlos y amarlos al menos en la misma medida que hicieron conmigo.



Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

RESUMEN

Introducción: La implementación de protocolos de Rehabilitación Multimodal han permitido mejorar los resultados postoperatorios en pacientes intervenidos de cáncer colorrectal (CCR). Una de las principales medidas de estos programas consiste en reintroducir de forma precoz la tolerancia a la vía oral. Sin embargo, ésta se puede ver mermada en algunas situaciones, ocasionando un déficit calórico que condiciona un aumento de las complicaciones derivadas de la cirugía. El papel que puede ejercer la NPP como complemento a la vía oral en pacientes intervenidos de CCR todavía no se ha establecido.

Objetivos: El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar el efecto de la Nutrición Parenteral Periférica (NPP) en las complicaciones postoperatorias de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal en un régimen de Rehabilitación Multimodal.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y de superioridad que comparó la influencia de la NPP con PeriOlimel N4-E frente a la fluidoterapia (FT) convencional en los resultados postoperatorios de pacientes intervenidos de cirugía colorrectal electiva en el Hospital General Universitario de Elche entre octubre de 2016 y septiembre de 2019 (ClinicalTrials.gov: NCT03606863).

Se analizó la relación de la NPP con las complicaciones postoperatorias, la duración de la estancia hospitalaria, los parámetros analíticos sanguíneos y el cumplimiento del protocolo de Rehabilitación Multimodal.

Además, se obtuvo el índice musculo-esquelético de los pacientes mediante el análisis de la tomografía computarizada (TC) preoperatoria permitiendo clasificar a los pacientes en Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo. Se evaluó el efecto de la NPP en función de la Composición Corporal del paciente y la relación entre la Composición Corporal y las complicaciones postoperatorias, la duración de la estancia hospitalaria y los parámetros de laboratorio.

Resultados: Se aleatorizaron de forma consecutiva un total de 170 pacientes, no existiendo diferencias al inicio del estudio en las características basales entre el grupo NPP y el grupo FT.

Se analizaron 158 pacientes, 12 pacientes fueron excluidos según criterios preestablecidos, de los que 83 recibieron NPP. La tasa global de complicaciones fue del 38,6% y de complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-V) del 15,2%. En el análisis multivariante, los pacientes que recibieron NPP presentaron un 80% menos de riesgo de presentar una complicación postoperatoria con un OR de 0,2 ($p = 0,003$). Se realizó una regresión ordinal estableciendo en niveles el riesgo de morbilidad postoperatoria (sin complicaciones, complicaciones menores o complicaciones mayores). La NPP mostró un efecto protector, siendo un 73% menos probable de desarrollar complicaciones o de pasar de una complicación menor a una mayor. Los pacientes sin tolerancia al primer día postoperatorio mostraron un 73% más de riesgo de complicaciones postoperatorias. Si no se logró la movilización durante el primer día tras la cirugía, el riesgo de complicaciones postoperatorias aumentó en un 50%. En estos casos, la NPP mostró un efecto protector previniendo el 28% de las complicaciones postoperatorias.

El análisis de la TC preoperatoria, realizada un mes antes de la cirugía, permitió clasificar a 88 pacientes (56,4%) como Composición Corporal de Alto Riesgo. En el análisis multivariante, la Composición Corporal de Alto Riesgo presentó una OR de 2 ($p = 0,044$) para presentar algún tipo de complicación y de 1,9 ($p = 0,066$) para presentar complicaciones mayores. Además, se asoció con un aumento de la estancia hospitalaria de 3,6 días ($p = 0,039$). La NPP fue más eficaz a la hora de reducir complicaciones postoperatorias en los pacientes con una Composición Corporal de Alto Riesgo que en los de Bajo Riesgo (-15,4% vs -1,7%). A diferencia de los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo, los pacientes de Alto Riesgo presentaron diferencias entre el grupo NPP y el grupo FT en los valores medios de prealbúmina y transferrina de los dos primeros días postoperatorios: Prealbúmina 16,65 vs 14,44 ($p = 0,027$) y 14,49 vs 12,87 ($p = 0,072$) y Transferrina 217,42 vs 188,75 ($p = 0,069$) y 203,66 vs 174,41 ($p = 0,044$).

Conclusiones: La NPP perioperatoria disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes intervenidos de cirugía colorrectal en un régimen de Rehabilitación Multimodal.

El análisis de la composición corporal de los pacientes mediante la determinación del SMI es una herramienta útil para identificar a pacientes con mayor riesgo de

complicaciones postoperatorias y una mayor estancia hospitalaria. En estos pacientes, la NPP es más eficaz en la reducción de las complicaciones postoperatorias y permite atenuar la disminución de los niveles de proteínas de vida media corta, como la prealbúmina y la transferrina, de los primeros días postoperatorios.





ABSTRACT





Introduction: The implementation of multimodal rehabilitation protocols has improved postoperative outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer (CRC). One of the main measures of these programmes is the early reintroduction of oral tolerance. However, this can be reduced in some situations, causing a caloric deficit that conditions an increase in complications arising from surgery. The role that NPP can play as an adjunct to the oral route in patients undergoing CRC has not yet been established.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the effect of Peripheral Parenteral Nutrition (PPN) on postoperative complications of patients undergoing colorectal cancer (CRC) within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program.

Methods: A randomized, superiority-controlled clinical trial was performed comparing the influence of PPN with PeriOlimel N4-E versus conventional fluid therapy on postoperative results of patients undergoing elective colorectal surgery at the General University Hospital of Elche between October 2016 and September 2019 (ClinicalTrials.gov: NCT03606863).

An analysis of the relationship of NPP with postoperative complications, the length of hospital stay, laboratory parameters and compliance with the Multimodal Rehabilitation protocol was performed.

In addition, the musculo-skeletal index of the patients was obtained by means of the analysis of preoperative computed tomography (CT) allowing patients to be classified in High or Low Risk Body Composition. The effect of NPP was evaluated based on the body composition of the patient and the relationship between body composition and postoperative complications, length of stay and laboratory parameters.

Results: A total of 170 patients were randomized consecutively, with no differences at the beginning of the study in baseline characteristics between the NPP group and the FT group.

158 patients were analyzed, 12 patients were excluded according to pre-established criteria, of whom 83 received NPP. The overall complication rate was 38.6% and major complications (Clavien-Dindo III-V) 15.2%. In the multivariate analysis, patients who

received NPP had an 80% lower risk of presenting a postoperative complication with an OR of 0.2 ($p = 0,003$). An ordinal regression was performed, establishing at levels the risk of postoperative morbidity (without complications, minor complications or major complications). NPP showed a protective effect, being 73% less likely to develop complications or to go from a minor complication to a major one. Patients without tolerance on the first postoperative day showed a 73% higher risk of postoperative complications. If mobilization was not achieved during the first day after surgery, the risk of postoperative complications increased by 50%. In these cases, the NPP showed a protective effect preventing 28% of postoperative complications.

The analysis of the preoperative CT, performed one month before the surgery, allowed classifying 88 patients (56.4%) as High Risk Body Composition. In the multivariate analysis, High Risk Body Composition presented an OR of 2 ($p = 0.044$) to present some type of complication and 1.9 ($p = 0.066$) to present major complications. In addition, it was associated with an increase in hospital stay of 3.6 days ($p = 0,039$). NPP was more effective in reducing postoperative complications in patients with High Risk than in Low Risk Body Composition (-15.4% vs -1.7%). Unlike patients with a Low Risk Body Composition, High Risk patients presented differences between the NPP group and the FT group in the mean values of prealbumin and transferrin for the first two postoperative days: Prealbumin 16.65 vs 14.44 ($p = 0.027$) and 14.49 vs 12.87 ($p = 0.072$) and Transferrin 217.42 vs 188.75 ($p = 0.069$) and 203.66 vs 174.41 ($p = 0.044$).

Conclusions: Perioperative NPP decreases the risk of postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery within an ERAS program.

The analysis of the body composition of patients through the determination of IMS is a useful tool to identify patients with high surgical risk, that is, with a higher incidence of postoperative complications and a greater hospital stay. In these patients, NPP is more effective in reducing postoperative complications and can attenuate the decrease in short-lived protein levels, such as prealbumin and transferrin, of the first postoperative days.



Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

ÍNDICE



I.	INTRODUCCIÓN.....	23
	1.1. Cirugía de cáncer colorrectal.....	25
	1.2. Rehabilitación Multimodal.....	27
	1.2.1. Historia de la Rehabilitación Multimodal.....	27
	1.2.2. Bases Fisiológicas del estrés quirúrgico.....	28
	1.2.3. Objetivos de la Rehabilitación Multimodal.....	30
	1.2.4. Nuevas líneas de tratamiento.....	31
	1.3. Composición Corporal.....	32
	1.3.1. Perspectiva actual del músculo.....	32
	1.3.2. Implicaciones clínicas de la sarcopenia.....	33
	1.3.3. Puntos de referencia del índice de masa muscular.....	35
	1.4. Nutrición Parenteral.....	37
	1.4.1. Tipos de Nutrición Parenteral.....	38
	1.4.1. Nutrición Parenteral en cirugía.....	40
II.	JUSTIFICACIÓN.....	43
III.	HIPÓTESIS.....	47
IV.	OBJETIVOS.....	51
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
	5.1. Diseño del Estudio.....	57
	5.2. Protocolo de Rehabilitación Multimodal.....	59

	5.3. Protocolo de análisis de Composición Corporal.....	62
	5.4. Análisis estadístico.....	65
	5.5. Financiación.....	66
VI.	RESULTADOS.....	69
	6.1. Diagrama Consort.....	71
	6.2. Características de los pacientes.....	72
	6.3. Nutrición Parenteral Periférica y complicaciones.....	74
	6.4. Composición Corporal.....	78
	6.5. Parámetros analíticos.....	86
VII.	DISCUSIÓN.....	93
	7.1. Influencia de la Rehabilitación Multimodal.....	95
	7.2. Complicaciones postoperatorias.....	97
	7.3. Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica.....	98
	7.4. Influencia de la Composición Corporal.....	99
	7.5. Valoración de los cambios analíticos.....	103
	7.6. Limitaciones y fortalezas.....	105
VIII.	CONCLUSIONES.....	107
IX.	REFERENCIAS.....	111

X. ANEXOS.....125

10.1. *Effect of Early Peripheral Parenteral Nutrition Support in an Enhanced Recovery Program for Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Open Trial*.....127

10.2. *Assessment of Body Composition as an Indicator of Early Peripheral Parenteral Nutrition Therapy in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery in an Enhanced Recovery Program*.....141





LISTADO DE ABREVIATURAS:

- ASA: American Society of Anesthesiologists
- CCR: Cáncer Colorrectal
- CD: Clavien-Dindo
- DPO: Día Postoperatorio
- Kcal: Kilocalorías
- ERAS: Enhanced Recovery after Surgery
- ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
- FISABIO: Fundación para la Promoción de la Salud y la Investigación Biomédica de la Comunidad Valenciana.
- FT: Fluidoterapia
- GERM: Grupo Español de Rehabilitación Multimodal
- HR: Hazard Ratio
- IC al 95%: Intervalo de Confianza al 95%
- IMC: Índice de Masa Corporal
- ISQ: Infección del Sitio Quirúrgico
- NP: Nutrición Parenteral
- NIH: National Institutes of Health
- NPP: Nutrición Parenteral Periférica
- OR: Odds Ratio
- PBM: Patient Blood Management
- PCR: Proteína C Reactiva
- RICA: Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal
- RR: Riesgo Relativo

-SMA: Área Músculo Esquelética

-SMI: Skeletal Muscle Index o Índice Músculo Esquelético.

-TC: Tomografía Computerizada

-UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

-UH: Unidades Hounsfield



LISTADO DE FIGURAS:

- **Gráfico 1.** Fases metabólicas de la respuesta a la agresión quirúrgica.

- **Gráfico 2.** Imágenes de TAC preoperatorio con plano sagital (a) y selección de corte axial (b) correspondiente a la tercera vértebra lumbar.

- **Gráfico 3.** Imágen de ImageJ: Software de descarga gratuita del National Institutes of Health (NIH) utilizado para realizar las mediciones de área muscular.

- **Gráfico 4.** Medición en cortes axiales de TAC a nivel de tercera vértebra lumbar del área musculatura externa (a) e interna (b) en el umbral comprendido entre -29 y +150 Unidades Hounsfield (UH) mediante el Software Image J.

- **Gráfico 5.** Visualización de diferentes modelos de composición corporal aplicando el umbral Musculo-esquelético de -29 a 150 Unidades Hounsfield en ImageJ: (a) SMI Alto; (b) SMI bajo y (c) Obesidad Mórbida clasificado según Dolan con un SMI Alto.

- **Gráfico 6.** Diagrama de flujo de la inclusión, asignación, seguimiento y análisis de los pacientes del estudio.

- **Gráfico 7.** Árbol de decisión representando el % de pacientes del total que representa la rama y la proporción de complicaciones que representarían bajo las circunstancias de la rama.

- **Gráfico 8.** Diagrama de dispersión que relaciona las complicaciones postoperatorias, en color rojo, entre el IMC y el Índice Músculo Esquelético de los pacientes de sexo masculino. En negro se representa la línea de clasificación de Dolan y en gris el área que comprende a los pacientes con obesidad mórbida.

-Gráfico 9. Diagrama de dispersión que relaciona las complicaciones postoperatorias, en color rojo, entre el IMC y el Índice Músculo Esquelético de los pacientes de sexo femenino. En negro se representa la línea de clasificación de Dolan y en gris el área que comprende a los pacientes con obesidad mórbida.

-Gráfico 10. Diagrama de Cajas de días de estancia hospitalaria en función de una Composición Corporal de Alto o de Bajo Riesgo.



LISTADO DE TABLAS:

-**Tabla 1.** Composición detallada por cada 1000 mL de PeriOmel N4E.

-**Tabla 2.** Protocolo de Rehabilitación Multimodal del estudio.

- **Tabla 3.** Datos clínicos, patológicos y quirúrgicos de los pacientes incluidos en el estudio en los grupos Fluidoterapia y Nutrición Parenteral Periférica.

-**Tabla 4.** Complicaciones postoperatorias detalladas para cada grupo de pacientes.

-**Tabla 5.** Análisis univariante (χ^2 test) asociando variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el cumplimiento de los protocolos ERAS en postoperatorio con la morbilidad postoperatoria y evaluación de factores de riesgo independientes de morbilidad mediante un análisis multivariante (Test Wald).

-**Tabla 6.** Regresión logística ordinal relacionando variables categóricas con complicaciones postoperatorias siguiendo el orden de no complicación, complicación menor o complicación mayor.

-**Tabla 7.** Valores de parámetros analíticos nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorios en función del Grupo de Nutrición Parenteral Periférica vs Fluidoterapia.

-**Tabla 8.** Relación entre las variables clínico-patológicas de los pacientes y los resultados postoperatorios en función del SMI Alto o Bajo del paciente.

-**Tabla 9.** Relación entre las variables clínico-patológicas de los pacientes y los resultados postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.

-**Tabla 10.** Relación entre la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente y las Complicaciones postoperatorias.

-**Tabla 11.** Regresión lineal de los días de estancia hospitalaria de los pacientes en función de variables independientes.

-**Tabla 12.** Valores de parámetros analíticos nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.

-**Tabla 13.** Influencia de la Nutrición Parenteral Periférica en los valores de parámetros analíticos nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.





Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

I. INTRODUCCIÓN



1. 1. CIRUGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

El cáncer colorrectal (CCR) sigue siendo uno de los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia y la cirugía es uno de los pilares principales del tratamiento.

En España se diagnostican cada año aproximadamente 21000 casos nuevos de CCR, siendo esta patología la responsable de casi 11900 defunciones anuales, constituyendo el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, según los datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicados en el año 2020.¹

El coste de la patología derivada del diagnóstico de CCR se sitúa en alrededor de los 986 millones de euros anuales, atribuyéndose la mayor parte del gasto a la cirugía. El precio de una cirugía de CCR se sitúa entre los 6277 € en la cirugía de colon y los 7574 € en la cirugía de recto en ausencia de complicaciones postoperatorias.²

A principios del siglo XX la cirugía del CCR suponía un auténtico reto para el paciente. En el cáncer de recto la mortalidad postquirúrgica se situaba cercana al 22%, presentando además una supervivencia a 3 años de apenas el 14,8%. En 1908, Ernest Miles publica los resultados de 61 pacientes intervenidos mediante abordaje abdomino-perineal en Lancet e informa una mortalidad del 36,2%. La cirugía del cáncer de colon era aún más temida durante este periodo, donde se reportaban tasas de mortalidad tras la realización de una resección con anastomosis de colon superiores al 40%.^{3,4}

Estas tasas de morbi-mortalidad relacionadas con la cirugía de CCR fueron disminuyendo a medida que fue mejorando no solo la tecnología disponible, sino todos los cuidados perioperatorios del paciente, como los avances en anestesia o la asepsia y antisepsia. Sin embargo, en la actualidad a pesar de las mejoras continuas la cirugía del CCR no está exenta de riesgos.

En el estudio nacional ANACO realizado entre 2011 y 2012 con la participaron de 42 centros se analizaron los resultados postoperatorios de 2975 pacientes intervenidos de cáncer de colon. Se evidenció una tasa de complicaciones globales del 29,7%, con un 14% de infección de herida quirúrgica y un 8,5% de fuga anastomótica. La tasa de mortalidad a 60 días fue del 2,5% y la mediana de estancia hospitalaria de 7,7 días. No

obstante, hay que destacar que la cirugía mínimamente invasiva solo estuvo presente en el 39,6% de los pacientes intervenidos.⁵ Los datos de la cirugía del cáncer de recto están recogidos en las diferentes publicaciones del Proyecto Vikingo realizado entre los años 2006 y 2012 y aportan tasas de fuga anastomótica del 10% y una mortalidad del 1,8%.^{6,7}

La Asociación Española de Coloproctología nos aporta unos valores de referencia de los resultados postoperatorios del CCR con los datos obtenidos durante el proceso de acreditación de 18 Unidades de Coloproctología entre los años 2013 a 2017. Se analizaron a 3090 pacientes intervenidos de CCR, el 58,4% intervenidos mediante cirugía mínimamente invasiva. Presentaron tasas de infección de herida quirúrgica del 12,6% (11,4% colon y 14,8% recto), de fuga anastomótica 7,8% (6,6% colon y 10,6% recto), de mortalidad a 30 días 2,3% y una media de estancia hospitalaria de 10,8+-9,8 días. El 10,8 % de los pacientes con una fuga anastomótica fallecieron en los primeros 30 días.⁸

En el año 2019 se publica el Estudio Power, del Grupo Español de Rehabilitación Multimodal, que analiza a 2084 pacientes intervenidos de CCR entre los meses de septiembre y diciembre de 2017 y en que participaron más de 80 centros españoles. El 65,79% de los pacientes se intervinieron mediante cirugía mínimamente invasiva. Presentaron un 42,2% de complicaciones globales y un 27,2% de complicaciones moderadas o severas.

Se analizó la influencia de los Programas ERAS (Enhance Recovery After Surgery) en los resultados postoperatorios, siendo mejores tanto a nivel de complicaciones como de estancia hospitalaria en los centros que protocolizaron estos Programas en el manejo perioperatorio de sus pacientes. Además, esta mejora en los resultados fue mayor cuanto mayor fue el % de implementación de las medidas ERAS. Con una adherencia al Programa ERAS mayor del 77,3% los pacientes presentaron un 27,45% de complicaciones y un 4,2% de fuga anastomótica frente al 53,16% de complicaciones y el 8,45% de fuga anastomótica cuando la adherencia al Programa fue menor del 54,5%.⁹

1. 2. REHABILITACIÓN MULTIMODAL.

1. 2. 1. Historia de la Rehabilitación Multimodal.

La Rehabilitación Multimodal consiste en la aplicación de un paquete de medidas en pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica con el objetivo de reducir el efecto del estrés quirúrgico y favorecer una mejor y más pronta recuperación del paciente. Estas medidas abarcan el periodo preoperatorio, el momento de la cirugía y el postoperatorio del paciente, requiriendo de la participación y coordinación multidisciplinar de anestesia, cirugía, enfermería, fisioterapia o especialistas en nutrición, entre otros.

Los primeros programas de recuperación intensificada o “Fast-Track” fueron desarrollados en los años 90 por Henrik Kehlet, quien es considerado el “padre” de la Rehabilitación Multimodal. En el año 1991 publica *“The surgical stress response: ¿should it be prevented?”* donde introduce por primera vez el concepto de que una cirugía y una anestesia con un bajo grado de estrés es un mecanismo importante para reducir las complicaciones postoperatorias.¹⁰ Pero no es hasta su publicación cuatro años más tarde, en *Lancet*, cuando realmente consigue iniciar una revolución en el manejo perioperatorio de los pacientes. En este artículo presentó una serie de 9 pacientes intervenidos de cáncer colorrectal por abordaje laparoscópico en los que se llevó a cabo un primer protocolo de recuperación intensificada consistente en una anestesia multimodal libre de opioides y una movilización y tolerancia oral precoces, consiguiendo estancias hospitalarias de 2-3 días frente a los 8-10 días de estancia hospitalaria media de la cirugía abierta y los 5 días de la cirugía laparoscópica con manejo perioperatorio tradicional.¹¹

Estas publicaciones del Dr. Kehlet condicionan que en el año 2001 se constituyera el grupo ERAS que desarrolló y publicó en el año 2005 el primer protocolo de recuperación intensificada con estrategias perioperatorias basadas en la evidencia científica existente y con la finalidad de reducir la respuesta al estrés de la cirugía y facilitar la recuperación precoz de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal.¹² En la última década, estos

protocolos se han ido actualizando introduciendo nuevas medidas destinadas a mejorar el manejo perioperatorio de los pacientes sometidos una cirugía colorrectal electiva y dando lugar a mejoras sustanciales tanto en los resultados postoperatorios como oncológicos a largo plazo.^{13,14} Estos programas han supuesto un cambio en la forma de tratar a los pacientes quirúrgicos y, al igual que en la cirugía del cáncer colorrectal, se han desarrollado e implementando con resultados satisfactorios para todo tipo de cirugía.

En España se formó el Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM) en el año 2008. En el año 2015 se publicó la primera Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA), en colaboración con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, aportando un primer protocolo de manejo perioperatorio de Cirugía Abdominal con el objetivo de disminuir la variabilidad de la práctica clínica y que estuviera adaptada a la realidad de los centros españoles.

En el año 2018 se desarrolló el Plan de Implementación de la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA) con la intención de llevar a la práctica clínica habitual de los centros españoles los programas de Rehabilitación Multimodal. Recientemente, en el año 2021, se publica una nueva actualización de la vía RICA en las que se actualizan las recomendaciones y se amplía a casi todas las especialidades quirúrgicas los Protocolos de Rehabilitación Multimodal.¹⁵

1.2.2. Bases Fisiológicas del estrés quirúrgico.

Tras una agresión quirúrgica se desencadena en el organismo una respuesta metabólica que variará en función de la intensidad de la agresión, de tal forma que se desencadenará una mayor respuesta metabólica cuanto mayor sea la agresión producida. Esta respuesta es dinámica y evoluciona con el tiempo pasando por diferentes fases, tal y como se representa en el Gráfico 1.

En un primer momento se inicia una primera *fase de shock* (Fase Ebb o hipovolémica) en la que predomina la presencia de una disminución del gasto cardiaco con hipoperfusión tisular y la activación del sistema simpático que con su liberación de catecolaminas que produce vasoconstricción, más hipoperfusión tisular, resistencia periférica a la insulina y un aumento de la glucemia y el lactato.

A las pocas horas comienza una *fase Flow Catabólica* caracterizada por una intensa activación neuroendocrina con liberación de catecolaminas y glucocorticoides y de la respuesta inflamatoria sistémica con liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Esta cascada catabólica provoca un aumento de gluconeogénesis hepática, proteólisis en el músculo esquelético y lipólisis con liberación de ácidos grasos. A nivel periférico predomina una importante resistencia a la insulina.

A los 4-5 días se normaliza esta intensa actividad hipermetabólica y neuroendocrina, aunque en algunas situaciones se puede alargar hasta más allá de los 7-10 días tras la cirugía. En este momento entramos en una *fase Flow Anabólica* en la que destaca el inicio de la cicatrización de las heridas, la normalización del balance insulina/cortisol y la recuperación proteica.¹⁶

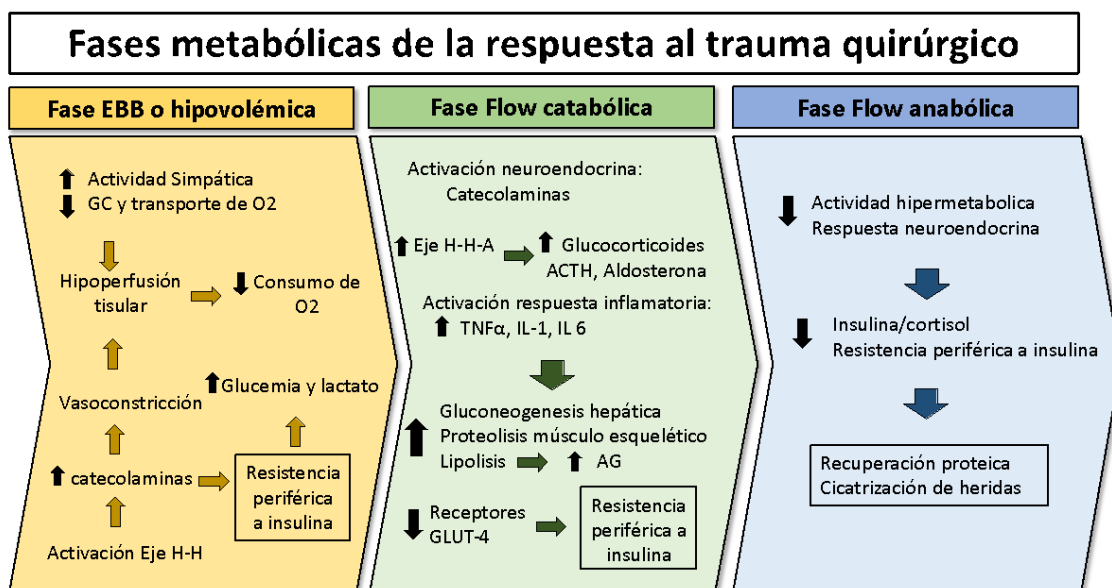


Gráfico 1. Fases metabólicas de la respuesta a la agresión quirúrgica.

1.2.3. Objetivos de la Rehabilitación Multimodal.

Los objetivos fundamentales de los programas de Rehabilitación Multimodal son minimizar el estrés quirúrgico y atenuar la respuesta que el organismo desarrolla ante este estrés. Además, en los últimos años se han introducido nuevos objetivos que pretenden mejorar la situación en la que el paciente llega a la cirugía para aumentar su nivel de tolerancia frente al acto quirúrgico.

Para intentar modular el efecto que desencadena la agresión quirúrgica, disminuir la resistencia periférica a la insulina y atenuar el efecto catabólico que desencadena este estrés se incluyen medidas que abarcan a todos los elementos asociados a la cirugía: ansiedad, ayuno, lesión tisular, hemorragia, hipotermia, desplazamiento de fluidos, dolor, hipoxia o reposo en cama. Las medidas más destacadas dentro de los protocolos de Rehabilitación Multimodal para intentar alcanzar estos objetivos son: la sobrecarga de hidratos de carbono previos a la cirugía evitando el ayuno, realizar una analgesia multimodal evitando la utilización de mórnicos, evitar la hipotermia y la hiperglucemia, realizar una fluidoterapia intraoperatoria guiada por objetivos, priorizar la cirugía mínimamente invasiva, la prevención de náuseas y/o vómitos, iniciar la tolerancia oral de forma precoz o favorecer una deambulación temprana.

Además, como ya hemos comentado previamente, en los últimos años se han añadido otra serie de medidas que se centran en la situación en la que el paciente llega a la cirugía: condición nutricional o física, nivel de ansiedad, grado de anemia, consumo de sustancias tóxicas o la polimedicación. La Prehabilitación, los Protocolos de manejo de anemia perioperatoria (Patient Blood Management o PBM), los Programas de Conciliación Farmacológica o los Programas de Deshabitación Tabáquica incluyen medidas aplicadas durante el periodo ventana existente entre el diagnóstico y la cirugía. De esta manera, los programas de ejercicio físico con suplementación nutricional, el ajuste farmacológico antes de la cirugía, la detección y tratamiento precoz de la anemia son nuevas líneas de actuación incorporadas dentro de los protocolos de Rehabilitación Multimodal que han permitido potenciar el efecto de las medidas tradicionales con la consiguiente mejora de los resultados postoperatorios.^{17,18}

1.2.4. Nuevas líneas de tratamiento.

A pesar de estos protocolos, las complicaciones postoperatorias asociadas a la cirugía del CCR siguen siendo frecuentes, llegando a tasas de complicaciones totales de más del 40% y condicionando un gran impacto tanto en la duración de la estancia hospitalaria como en los costos asociados a estas complicaciones.^{9,19}

Los protocolos de Rehabilitación Multimodal nos dan líneas de actuación a implementar siempre y cuando el paciente presente un postoperatorio normal, pero actualmente sigue existiendo una gran variabilidad terapéutica cuando el paciente se desvía de esta normalidad o cuando aparece una complicación. Analizar todos los escenarios posibles, detectar de forma precoz cualquier desviación del postoperatorio y adelantarnos a una eventual complicación son puntos de mejora de estos programas.

No todos los pacientes tienen las mismas características y por tanto no van a responder de la misma manera ante una cirugía. Otro de los puntos de mejora de estos programas será la individualización de protocolos de actuación en función de las características individuales del paciente. El análisis de estas peculiaridades individuales transformadas en datos nos dará la capacidad de predecir complicaciones y clasificar a los pacientes en función de escalas de riesgo. Estas escalas de riesgo nos permitirán a su vez individualizar protocolos de actuación perioperatoria permitiendo minimizar el riesgo inherente a una cirugía.

En este trabajo intentaremos dar respuesta a estos dos puntos de mejora: propondremos un modelo para clasificar a los pacientes en función de su riesgo quirúrgico y aportamos una pauta de actuación en el caso de que un paciente se desvíe de un postoperatorio normal dentro de un protocolo de Rehabilitación Multimodal.

1. 3. COMPOSICIÓN CORPORAL.

1.3.1. Perspectiva actual del músculo.

En los últimos años el músculo ha pasado de ser un órgano al que se le atribuía sólo una función postural y de movilidad a pasar a ser considerado como un órgano con una importante función endocrina. A parte de ser una reserva estratégica de aminoácidos y proteínas, es capaz de modular la respuesta inmune mediante la liberación de mioquinas y de controlar la resistencia periférica a la insulina. Estas características son especialmente necesarias cuando un organismo se somete a un intenso estrés como el desencadenado por una cirugía y a días posteriores de ayuno o dieta líquida.²⁰

Las diferentes Sociedades de Nutrición y Endocrinología se han hecho eco de este nuevo estatus de la masa muscular relacionando tanto la cantidad como la calidad muscular que presenta un individuo con su condición nutricional. En 2010, el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en personas de Edad Avanzada define a la *sarcopenia* como a la pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad. Siendo necesario para su diagnóstico además de una masa muscular baja, una pérdida o disminución de la función muscular.²¹

Actualmente, la *baja masa muscular* sin llegar a cumplir criterios de sarcopenia, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo, ha demostrado ser un importante factor de riesgo en los pacientes quirúrgicos, por lo que en estudios recientes se ha sustituido el término de sarcopenia.²² En 2019 la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) publican los Criterios GLIM que incluyen a la baja masa muscular como uno de los criterios fenotípicos para el diagnóstico de desnutrición.²⁰

Sin embargo, esto no ha trascendido a las guías de práctica clínica donde se apoyan en los test de screening nutricional, como el MUST o el NRS 2002, para valorar la indicación de una suplementación nutricional en el perioperatorio de un paciente.²³ El MUST y el NRS 2002 utilizan escalas de puntuación para clasificar a los pacientes en riesgo o no de

desnutrición. Los principales ítems utilizados son la edad, la pérdida de peso, el IMC o la presencia de un proceso agudo como ítems de puntuación para clasificar al paciente en riesgo o no de desnutrición. Sin embargo, existe evidencia de que la sarcopenia y/o la baja masa muscular se presenta como una condición oculta y puede estar presente en el paciente de forma independiente a su IMC, edad o los cambios recientes en el peso corporal. De tal manera que si no se realiza específicamente una medición de la composición corporal no se van a detectar a un porcentaje importante de pacientes en situación de desnutrición que podrían beneficiarse de una suplementación nutricional.²⁴

1.3.2. Implicaciones clínicas de la sarcopenia

La musculatura de un paciente ejerce un efecto protector en el contexto de una cirugía. Sin embargo, la cantidad de masa muscular necesaria para que una cirugía sea segura se va a ver influenciada por diferentes condicionantes como la edad del paciente, el IMC, las comorbilidades que presente o el grado de agresión quirúrgica.

La condición muscular de un paciente con CCR, además de ser un fiel reflejo de su situación nutricional, va a tener una importante trascendencia en los resultados de la cirugía. Los pacientes con una baja masa muscular tendrán más dificultades a la hora de iniciar la deambulacion y la alimentación por vía oral, enlenteciendo la recuperación postoperatoria y provocando un aumento de la incidencia de las complicaciones postoperatorias. Los metaanálisis de Xie et al.²⁵ y de Trejo-Ávila et al.²⁶ evidenciaron que los pacientes intervenidos de CCR con una baja masa muscular presentaron un aumento en la incidencia de complicaciones globales, de complicaciones mayores (CD III-IV) y de infección del sitio quirúrgico. Pero no solo importa la cantidad de masa muscular, la calidad de este músculo medida en forma de radiodensidad también se ha relacionado con complicaciones. Herrod et al.²⁷ relacionó la densidad a nivel del psoas con la aparición de fuga anastomótica en pacientes intervenidos de CCR, encontrando que aquellos pacientes con menos de 43,5 Unidades Hunsfield (UH) presentaban una OR para presentar una fuga anastomótica de 14,37 (IC al 95% 1,37-150; p = 0,026).

La asociación de edad avanzada con baja masa muscular va a ser sinónimo de fragilidad. Esta combinación en un postoperatorio se va a relacionar con la aparición de complicaciones propias del paciente anciano frágil como el delirium. En el estudio Mosk et al.²⁸ analizaron 251 pacientes con edad ≥ 70 años intervenidos de CCR apreciando que aquellos pacientes que tenían un SMI inferior al primer cuartil de su muestra (35,71 cm^2/m^2 en mujeres y 43,19 cm^2/m^2 en hombres) presentaron un OR de 3.11 (IC al 95% 1,46–6,65; $p=0.002$) de presentar cuadros de delirium en el postoperatorio.

La masa muscular también es un factor relacionado con la supervivencia global de un paciente tras una cirugía de CCR. Céspedes Feliciano et al. analizaron la influencia de la masa muscular en la mortalidad por cualquier causa a 10 años en 807 paciente intervenidos de CCR no metastásico. El 39,8% de los pacientes fueron clasificados como baja musculatura mediante el análisis de la TC preoperatoria. Se observó un Hazard ratio de 1,66 (IC al 95%: 1,22-2,25) en los pacientes clasificados como baja masa muscular para una mortalidad a 10 años por cualquier causa que fue independiente de la raza o étnia del paciente, de si era fumador, del estadio tumoral, de si había recibido quimio o radioterapia, de la localización del tumor, del sexo, de la edad o del IMC del paciente.²⁹ Además, en términos oncológicos, existe una relación entre la cantidad de musculatura de un paciente y la mortalidad específica por cáncer y el tiempo libre de enfermedad. El metaanálisis de Trejo-Avila et al.²⁶ analizó la supervivencia en 25 estudios con 15446 pacientes intervenidos de CCR. Los pacientes clasificados como sarcopénicos (37%) presentaron un Hazard Ratio (HR) de supervivencia global de 1,83 (IC al 95% de 1,29-1,88), de supervivencia específica por cáncer de 1,77 (IC al 95% 1,4-2,23) y de tiempo libre de enfermedad de 1,55 (IC al 95% 1,29-1,88).

El metaanálisis de Xie et al.²⁵ analizó la relación entre la sarcopenia, en pacientes intervenidos de CCR, y la supervivencia. Los pacientes clasificados como sarcopénicos presentaron un HR de supervivencia global (14 estudios con 14100 pacientes) de 1,4 (IC al 95% 1,25-1,58; $p>0,001$), de mortalidad específica por cáncer (7 estudios con 8669 pacientes) de 1,49 (IC al 95% 1,32-1,68; $p<0,001$) y de tiempo libre de enfermedad (5 estudios con 2446 pacientes) de 1,59 (IC al 95% 1,32-1,92; $p>0,001$).

Estas implicaciones clínicas de la sarcopenia o de la baja masa muscular han demostrado que la medición de la composición corporal es una herramienta que nos va a permitir detectar a los pacientes con un mayor riesgo quirúrgico y un peor pronóstico oncológico.

1.3.3. Puntos de referencia del índice de masa muscular

Los primeros puntos de referencia para la masa muscular intentaban delimitar el punto de corte que definía la transición entre pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

En 2008 Prado et al. publican una serie de 2115 pacientes con neoplasia gastrointestinal o del aparato respiratorio entre los años 2004 y 2007, en los que relaciona el SMI, obtenido mediante medición del área muscular a nivel de L3 en TC abdomino-pélvico, con supervivencia y toxicidad a tratamiento con quimioterapia. En esta publicación se establece un primer punto de referencia para definir a los pacientes sarcopénicos ($<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres y $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres).³⁰

En estudios posteriores se observó que a medida que aumentaba el peso del paciente, sobre todo en rangos del IMC entre 25 y 30 kg/m^2 , era necesario una mayor musculatura para compensar el riesgo inherente a este sobrepeso u obesidad.

En 2013 Martin et al. en el análisis de curvas de supervivencia de una serie de 1473 pacientes con neoplasia gastrointestinal o del aparato respiratorio ajusta en hombres la definición de sarcopenia en función del IMC ($<43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} < 25$ o $< 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} \geq 25$ en hombres y $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres).³¹

El IMC se ha relacionado con curvas de supervivencia de pacientes con CCR en forma de U o J, de tal manera que los pacientes con un IMC con sobrepeso o incluso con Obesidad grado I tienen una mayor supervivencia. Esta situación se conoce como *paradoja de la obesidad*. En 2017, Caan et al. analizaron la curva de supervivencia de 3262 pacientes con CCR no metastásico apreciando que el 72% de los pacientes con un IMC entre 25 y

30 tenían una mayor musculatura. Consideran que la mayor supervivencia de los pacientes con sobrepeso está relacionada con un mayor porcentaje de pacientes con una musculatura alta para este rango de IMC, esta situación sería la explicación a la *paradoja de la obesidad*. Además, añaden un nuevo punto de referencia para definir a los pacientes sarcopénicos ajustado al IMC (SMI $< 52,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $\text{SMI} < 54,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ en hombres y $\text{SMI} < 38,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $\text{SMI} < 46,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ en mujeres).³²

En años posteriores se amplió este punto de referencia para la Masa Muscular con la intención de identificar una zona de transición en el SMI de los pacientes que nos permita clasificarlos en función de su riesgo, ya sea de supervivencia a un proceso oncológico o a la presencia de complicaciones tras un procedimiento quirúrgico.

En 2019 Dolan et al. realizaron un estudio de supervivencia con 650 pacientes con CCR e introduce el término de SMI alto o bajo. En su clasificación Dolan $\text{IMC} \geq 25$ define el SMI bajo para hombres como $\text{SMI} < 45 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $\text{SMI} < 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y para mujeres como $\text{SMI} < 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $\text{SMI} < 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ si $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$. Además, compara los diferentes riesgos de supervivencia para su muestra de pacientes según los puntos de corte para el SMI de Martin et al. (HR 1,74; IC al 95% 1,21-2,49; $p = 0,003$) y de Caan et al. (HR 1,58; IC al 95% 1,09-2,28), $p = 0,016$) con su clasificación Dolan $\text{IMC} \geq 25$ (HR de 1,77; IC al 95% 1,24-1,54; $p = 0,002$), en la que encuentra una mejor delimitación del riesgo de supervivencia de los pacientes.²¹

1.4. NUTRICIÓN PARENTERAL.

La nutrición parenteral (NP) es una mezcla de soluciones que incluyen azúcares, aminoácidos, electrolitos, vitaminas, minerales, oligoelementos y emulsiones lipídicas administrada a través de un dispositivo de catéter colocado directamente en el sistema venoso de los pacientes.

Los inicios de la NP moderna se remontan al año 1968 con la publicación del artículo "Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein" del Dr. S. J. Dudrick.³³ En este artículo se describe la primera alimentación con nutrición parenteral exclusiva durante 22 meses en un infante nacido con atresia intestinal. En estas fases iniciales se tuvieron que hacer frente a varias dificultades como las dudas sobre su influencia en el crecimiento tumoral en pacientes oncológicos, el perfeccionamiento e individualización de las fórmulas para poder mantener la suplementación nutricional durante largos periodos de tiempo o las graves complicaciones infecciosas que derivan de este tratamiento.³⁴ De forma paralela se avanzó en el desarrollo de los cuidados y necesidades metabólicas del paciente quirúrgico, destacando los trabajos desarrollados por el Dr. F. D. Moore.³⁵

En la actualidad la NP se ha convertido en una parte fundamental dentro de los cuidados que atienden a las necesidades nutricionales y metabólicas del paciente quirúrgico, permitiendo atenuar el efecto producido por los periodos de ayuno y el aumento de las necesidades energéticas ocasionados por el estrés que ocasiona una cirugía.

1.4.1. Tipos de Nutrición Parenteral

Según su forma de administración podemos clasificar a la NP en Periférica, cuando se administra por un acceso venoso periférico, o NP Central, cuando se administra por un acceso venoso central.

Las vías venosas periféricas son seguras y de fácil acceso, pero su fragilidad hace que la administración de NP sea limitada, utilizándose normalmente para periodos cortos de menos de 6 o 7 días. Además, se recomienda no administrar más del 5% de concentración de aminoácidos, del 10% de glucosa y tener una osmolaridad por debajo de 900 mOsm/L. Como complicación más frecuente destaca su alta tasa de tromboflebitis, aunque a pesar de ello tiene un menor riesgo de infección de catéter (probablemente por su duración limitada).³⁶

Las vías de acceso venoso central son preferibles para administrar NP durante un periodo prolongado. Sin embargo, las complicaciones mecánicas relacionadas con la colocación de accesos venosos centrales son más frecuentes y variadas que las de acceso periférico. Destacan por su frecuencia el neumotórax, la punción arterial con hematoma, el hemotórax, la lesión mediastínica, la efusión pleural, el taponamiento pericárdico o las lesiones del nervio vago. Se han descrito otras complicaciones como lesiones del plexo braquial, lesiones del conducto torácico, quilotórax o lesiones de estructuras de la cavidad abdominal.³⁷ En los últimos años la estandarización de la aproximación con apoyo ecográfico para su colocación ha conseguido reducir las tasas de complicaciones de neumotórax (3,1% a 1,3%), de punción arterial (6,9% a 1,4%) y de hematomas (8,2% a 1,6%).³⁸

Otras de las complicaciones intrínsecas al tratamiento con NP son las infecciones sanguíneas. Estas son más frecuentes en los catéteres de vía central que en los periféricos al tener un mayor tiempo de exposición. La mejora en los antibióticos y la introducción de protocolos para su colocación y manejo han permitido cierta reducción en las tasas de infección. No obstante, el centro de control de enfermedades de Estados Unidos calcula que cada año se producen más de 30.000 casos de infecciones sanguíneas

relacionadas con el catéter de acceso venoso³⁹ y el estudio realizado en Reino Unido por Brown et al.⁴⁰ evidencian que por esta causa y solo teniendo en cuenta a la NP domiciliaria existe un sobrecoste anual de casi 2000 días de ingreso hospitalario y de más de 800.000 £. El metaanálisis de Ista et al.⁴¹ destaca que la implantación de paquetes de medidas o bundles para la colocación y mantenimiento de los catéteres de vía central consiguieron reducir la tasa de infecciones de 6,5 a 2,5 por cada 1000 catéteres/día a (IRR 0,44, IC al 95% 0,39-0,50; $p < 0,0001$).

Según las necesidades energéticas aportadas podemos clasificar a la NP como Total, cuando se administra casi el 100% de las necesidades proteico-calóricas por esta vía, o Complementaria, cuando complementa a las necesidades nutricionales obtenidas por la vía oral o enteral.

Las necesidades proteico-calóricas de los pacientes pueden variar dependiendo de su situación. La asociación del estrés ocasionado por una cirugía con el consiguiente aumento del catabolismo y un proceso oncológico puede llevar al límite la capacidad de obtener el 100% de las necesidades energéticas por vía oral. Existe evidencia de que estas necesidades en los pacientes críticos pueden llegar a las 25-35 Kcal/Kg peso al día y estudios con calorimetría indirecta ha demostrado que estas necesidades suelen estar infraestimadas.⁴² La NP como complemento a la vía oral ha demostrado su utilidad en estas situaciones. El metaanálisis de Alsharif et al.⁴³ demostró que una NP que complementa a la vía oral o enteral disminuye las infecciones nosocomiales (Riesgo Relativo (RR)= 0,733; $p = 0,032$) y la mortalidad en los pacientes críticos (RR= 0,569; $p = 0,030$). El estudio de Pradelli et al.⁴⁴ observó un déficit acumulativo de más de 2000 KCal tras 4 días de nutrición por vía enteral en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos y destacó que el aporte de una NP complementaría a la vía oral/enteral permitió una reducción de este déficit calórico. Se estimó que por cada 1000 Kcal recuperadas de este déficit se redujo un 10% las infecciones nosocomiales (OR 0,9; IC al 95% 0,83-0,99; $p > 0,05$).

1.4.2. Nutrición Parenteral en Cirugía.

En el contexto de una cirugía, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) aconseja iniciar una suplementación con nutrición parenteral en aquellos pacientes en los que se anticipe un ayuno postoperatorio de más de 5 días o en aquellos casos en los que no se pueda alcanzar el 50% de sus necesidades nutricionales durante más allá del séptimo día postoperatorio. Sin embargo, esta recomendación aún teniendo un amplio consenso (92%) no posee una evidencia científica fuerte en la que apoyarse.²³ La utilización de una NPP que se utilice como complemento a la vía oral en pacientes intervenidos de CCR con seguimiento de protocolos ERAS y que inicien una tolerancia de forma precoz no ha sido estudiada y no se contemplada actualmente dentro de las guías de práctica clínica.

La NPP es una elección que nos va a permitir complementar al inicio de la tolerancia a la vía oral durante un corto periodo de tiempo, de una forma segura y sin necesidad de añadir morbilidad con la colocación de un catéter venoso central.

PeriOlimel N4-E es una emulsión de NP para perfusión por vía periférica, compuesta por aminoácidos, lípidos y glucosa que pueden complementar la nutrición enteral y oral, hasta que el paciente tenga una tolerancia normal y sea capaz de alcanzar los requerimientos mínimos diarios por vía oral. La osmolaridad de la mezcla es de 750 mOsm/L, lo que permite su administración a través de una vena periférica. También incluye electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato) y se puede agregar a la mezcla de oligoelementos y vitaminas. La emulsión lipídica está basada en aceite de oliva, que tiene un alto contenido en ácido oleico, lo que podría preservar mejor la respuesta inmune del paciente, disminuir el estrés oxidativo y reducir la inflamación, mejorando así el proceso de curación, la tasa de infección postoperatoria y la recuperación del paciente.⁴⁵ La composición por cada 1000 mL de PeriOmel N4E se puede ver reflejada en la tabla 1.

Composición PeriOmel N4E	1000 mL
Glucosa	75 g
Aminoácidos:	25,3 g
Alanina	3,66 g
Arginina	2,48 g
Ácido aspártico	0,73 g
Ácido glutámico	1,26 g
Glicina	1,76 g
Histidina	1,51 g
Isoleucina	1,26 g
Leucina	1,76 g
Lisina	1,99 g
Metionina	1,26 g
Fenilalanina	1,76 g
Prolina	1,51 g
Serina	1,00 g
Treonina	1,26 g
Triptófano	0,42 g
Tirosina	0,06 g
Valina	1,62 g
Lípidos	30 g
Aceite de oliva refinado	24 g
Aceite de soja refinado	6 g
Proporción ácidos grasos esenciales/Totales	20%
Electrolitos:	
Sodio	21,0 mmol
Potasio	16,0 mmol
Magnesio	2,2 mmol
Calcio	2,0 mmol
Fosfato	8,5 mmol
Acetato	27 mmol
Cloruro	24 mmol
Energía:	
Calorías totales aproximadas	700 kcal
Proporción calorías glucosa/lípidos	50/50
Proporción calorías no proteicas/nitrógeno	150 kcal/g
Calorías de lípidos/ totales	43%
pH	6,4
Osmolaridad	760 mOsm/L

Tabla 1. Composición detallada por cada 1000 mL de PeriOmel N4E.





Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

II. JUSTIFICACIÓN



El cáncer colorrectal es la neoplasia con mayor incidencia en España y la cirugía es un pilar fundamental en su tratamiento. La introducción de protocolos de Rehabilitación Multimodal ha demostrado una mejora en los resultados postoperatorios. Sin embargo, a pesar de las mejoras conseguidas en los últimos años, las complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico continúan siendo frecuentes.

Los protocolos de Rehabilitación Multimodal cuentan con varias medidas que abarcan el periodo preoperatorio, el momento de la cirugía y el postoperatorio del paciente. Dos puntos clave de estos protocolos son la reintroducción a la vía oral y la movilización de los pacientes de forma precoz. Estas dos medidas actúan de forma sinérgica entre sí, de tal manera que una favorece a la otra, y cuando se consiguen aplicar de forma satisfactoria permiten acelerar la recuperación del paciente y reducir la incidencia de complicaciones postoperatorias.

La agresión quirúrgica supone una situación de estrés que desencadena una cascada metabólica que comprende varios días del postoperatorio. Esta situación va a provocar un aumento de las necesidades energéticas en pacientes con una reserva funcional debilitada por la enfermedad neoplásica y a los que además vamos a someter a una cirugía digestiva con una privación de los aportes nutricionales durante los primeros días postoperatorios.

Existen también otras variables como la baja masa muscular de algunos pacientes que ya parten con desventaja para hacer frente a la agresión, o las propias complicaciones de la cirugía, como el íleo paralítico, que van a dificultar todavía más el reinicio de la nutrición oral y la movilización, asociando la aparición de otras complicaciones y prolongando la estancia hospitalaria.

Debido a ello, este trabajo se ve justificado por la falta de estudios en la literatura que analicen la suplementación perioperatoria con NPP como complemento a la vía oral en pacientes intervenidos de CCR siguiendo protocolos de Rehabilitación Multimodal. Asimismo, también es importante conocer el efecto de esta suplementación parenteral en función de la composición corporal, permitiendo identificar los grupos de riesgo que se van a beneficiar de esta actuación.





Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

III. HIPÓTESIS



La NPP en pacientes intervenidos de CCR en un régimen de Rehabilitación Multimodal comparada con un tratamiento con FT convencional mejora los resultados postoperatorios disminuyendo las complicaciones, acortando la estancia hospitalaria e influyendo positivamente en los resultados de los valores nutricionales analíticos. Además, el efecto de la NPP se ve influenciado por la Composición Corporal de los pacientes siendo más eficaz en aquellos pacientes con una Composición Corporal de Riesgo.







Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

IV. OBJETIVOS



- **Objetivo principal:** Evaluar el efecto de la NPP en las complicaciones postoperatorias de pacientes intervenidos de CCR en un régimen de Rehabilitación Multimodal.

- **Objetivos secundarios:**

1. Evaluar el efecto de la NPP en los días de estancia hospitalaria.
2. Estimar la influencia de la Composición Corporal del paciente en las complicaciones postoperatorias y en los días de estancia hospitalaria.
3. Evaluar el efecto de la NPP en los resultados postoperatorios en función de la diferente Composición Corporal del paciente.
4. Analizar el efecto de la NPP en los cambios de los valores nutricionales analíticos.





V. MATERIAL Y MÉTODOS





5. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un ensayo clínico abierto, controlado, aleatorizado y de superioridad que comparó la influencia de la NPP con PeriOlimel N4-E frente a la Fluidoterapia convencional en las complicaciones postoperatorias de pacientes intervenidos de cirugía colorrectal electiva. Se seleccionaron para su inclusión de forma consecutiva a pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal entre octubre de 2016 y septiembre de 2019 atendidos en el Hospital General Universitario de Elche.

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes: individuo de edad ≥ 18 años y diagnóstico de cáncer colorrectal con estadificación preoperatoria T1-T3NxM0.

Los **criterios de exclusión** fueron: pacientes con riesgo nutricional grave según uno de los criterios de las guías ESPEN (pérdida de peso $> 10-15\%$ en 6 meses, IMC $< 18,5$ kg / m², PEG grado C o NRS > 5 y albúmina sérica preoperatoria < 30 g / L sin evidencia de disfunción hepática o renal)^{23,46}, diagnóstico intraoperatorio de carcinomatosis, metástasis, tumores localmente avanzados (T4) o irresecables. Otros criterios de exclusión incluyeron la necesidad de cirugía urgente, una clasificación IV de la American Society of Anaesthesiologists (ASA), insuficiencia renal definida mediante hemodiálisis, insuficiencia hepática, alergia o sensibilidad al huevo o proteína de soja, trastorno hemorrágico grave, anomalía congénita del metabolismo de los aminoácidos. hiperlipidemia, no aceptar o no poder cumplir con el protocolo ERAS. Además, para el análisis de la Composición Corporal fue criterio de exclusión la ausencia de TC preoperatoria 1 mes antes de la cirugía.

Todos los pacientes elegibles recibieron información del ensayo clínico y dieron su consentimiento por escrito antes de someterse a procedimientos relacionados con el estudio. El protocolo fue registrado en NCT como NCT03606863, aprobado por la Comisión de Ética del Hospital Universitario de Elche y realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013).

Tras ser incluidos en el estudio los pacientes fueron asignados (1: 1) con aleatorización a doble ciego para recibir FT (grupo FT) o NPP con Peri-Olimel N4-E (grupo PPN) utilizando un software de aleatorización en línea. La NPP se inició el día previo a la cirugía, durante el ingreso, y se mantuvo hasta el tercer día postoperatorio, mientras que el Grupo FT recibió durante el mismo periodo una FT convencional. Se enmascaró el grupo asignado al azar a pacientes, investigadores y estadísticos.

Se realizó la medición de la Composición Corporal de los pacientes, medida mediante el Índice Músculo Esquelético (SMI) obtenido de la tomografía computarizada (TC) preoperatoria, para evaluar su influencia tanto en las complicaciones postoperatorias como en la modulación del efecto de la NPP.



5. 2. PROTOCOLO DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL.

Todos los pacientes siguieron las recomendaciones de la guía RICA (Recuperación Intensificada en Cirugía del Adulto) publicada en 2015 por el Ministerio de Sanidad y el GERM (Grupo Español de Rehabilitación Multimodal).¹⁵

Los pacientes ingresaron el día previo a la cirugía y realizaron preparación del colon solo con una dieta baja fibra que se inició 2 días antes del ingreso. Además, todos los pacientes recibieron bebidas carbohidratadas con maltodextrina durante el día anterior a la cirugía y 2 horas antes de la misma.

La NPP con PeriOlimel N4-E en el grupo experimental o grupo NPP se inició el día del ingreso y se mantuvo hasta el tercer día postoperatorio, mientras que el control o Grupo FT recibió durante el mismo periodo una FT convencional.

Ambos grupos recibieron profilaxis antibiótica intravenosa con Tobramicina 300 mg y Metronidazol 1,5 g de 30 a 60 minutos antes de la inducción anestésica y profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular y medias de compresión neumática.

Todos los pacientes fueron intervenidos por miembros de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía, priorizando realizar el procedimiento por abordaje mínimamente invasivo.

A nivel intraoperatorio se administró una fluidoterapia dirigida por objetivos, se realizó un control estrecho de la hipotermia, no se utilizaron sondas nasogástricas y se intentó evitar la colocación de drenajes intraabdominales.

Se realizó una analgesia multimodal intentando evitar la utilización de fármacos opioides y reservando la anestesia epidural se utilizó solo para procedimientos de cirugía abierta.

Se administró medicación profiláctica para náuseas y vómitos

Durante el postoperatorio se practicó la movilización precoz y se administraron líquidos orales precozmente.

El día del ingreso y los días 1, 2 y 3 postoperatorios se realizó un control analítico con hemograma, coagulación y bioquímica con reactantes de fase aguda (PCR, procalcitonina) y parámetros nutricionales (proteínas totales, albúmina, prealbúmina, Zinc y Transferrina)

Las diferentes medidas de los protocolos de Rehabilitación Multiodal se ven reflejadas en la Tabla 2 y se basaron en protocolos previamente publicados.²³



Pre-Hospitalización	<p>Información y educación del paciente Optimización de anemia (si es necesario) Educación y marcado de estoma (si es necesario) Control de signos vitales y presión arterial Líquidos a demanda.</p>
Ingreso Hospitalario	<p>Suplementación con maltodextrina a las 4 y a las 8 pm Profilaxis antitrombótica preoperatoria: tinzaparina 3500 UI sc Enema de limpieza a las 11 pm Ducharse y afeitarse el área quirúrgica</p>
Día de la cirugía (preoperatorio)	<p>Suplementación con maltodextrina a las 5 am. Retirar a las 6:30 Enema de limpieza a las 6 am Profilaxis antibiótica 30-60 minutos antes de la incisión quirúrgica con Metronidazol 1.5 g + Tobramicina 300 mg.</p>
Intraoperatorio	<p>Fluidoterapia intraoperatoria dirigida por objetivos Control de la hipotermia Compresión neumática de piernas Cirugía mínimamente invasiva siempre que sea posible Evitar drenaje colocación de drenajes (salvo criterio de cirujano) Analgesia multimodal para evitar utilización de opioides (Bloqueo de pared abdominal o catéter epidural en casos seleccionados) Prevención de náuseas y vómitos Evitar colocación de sonda nasogástrica</p>
Día de la cirugía (postoperatorio)	<p>Monitorización de constantes vitales y de diuresis Tolerancia a líquidos claros 6-8 horas después de la cirugía Control de glucemia Terapia de oxigenación Sentar en sofá al menos durante 2 horas Procinéticos con Metoclopramida 10 mg cada 8 horas Analgesia según anestesia</p>
Día 1 postoperatorio	<p>Control de constantes y diuresis por turno. Dieta completa de alimentos líquidos Control de glucemia Fisioterapia respiratoria Sentarse en el sofá durante al menos 6 horas e inicio de deambulación Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular y medias de compresión Valorar retirada de oxigenoterapia Valorar retirada de sonda vesical Restricción de líquidos iv si la tolerancia oral es satisfactoria Analítica con reactantes de fase aguda</p>
Día 2 postoperatorio	<p>Dieta semilíquidos Retira de catéter epidural (si es portador) y si hay buena tolerancia al dolor analgesia intermitente Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular y medias de compresión Insistir en deambulación Analítica con reactantes de fase aguda</p>
Día 3 postoperatorio	<p>Dieta blanda Evaluar criterios de alta Deambulación completa Cambio de medicación a iv a vía oral Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular Retirar medias de compresión</p>
Alta Hospitalaria	<p>Criterios de alta hospitalaria: Ausencia de complicaciones quirúrgicas, afebril, dolor controlado con analgesia oral, buena tolerancia orla y deambulación completa Información al alta personalizada Tromboprofilaxis durante 28 días con heparina de bajo peso molecular Control telefónico y/opresencial en 1,3 y 6 meses después del alta</p>

Tabla 2. Protocolo de Rehabilitación Multimodal del estudio.

5. 3. PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN CORPORAL.

Los participantes se clasificaron según su SMI obtenido a partir de imágenes de la tomografía computarizada (TC) preoperatoria a nivel de la vértebra L3 realizada un mes antes del ingreso hospitalario.

La imagen axial se selecciona tomando como referencia el plano sagital de la TC e intentando obtener una imagen completa del cuerpo vertebral, como se puede apreciar en el Gráfico 2.

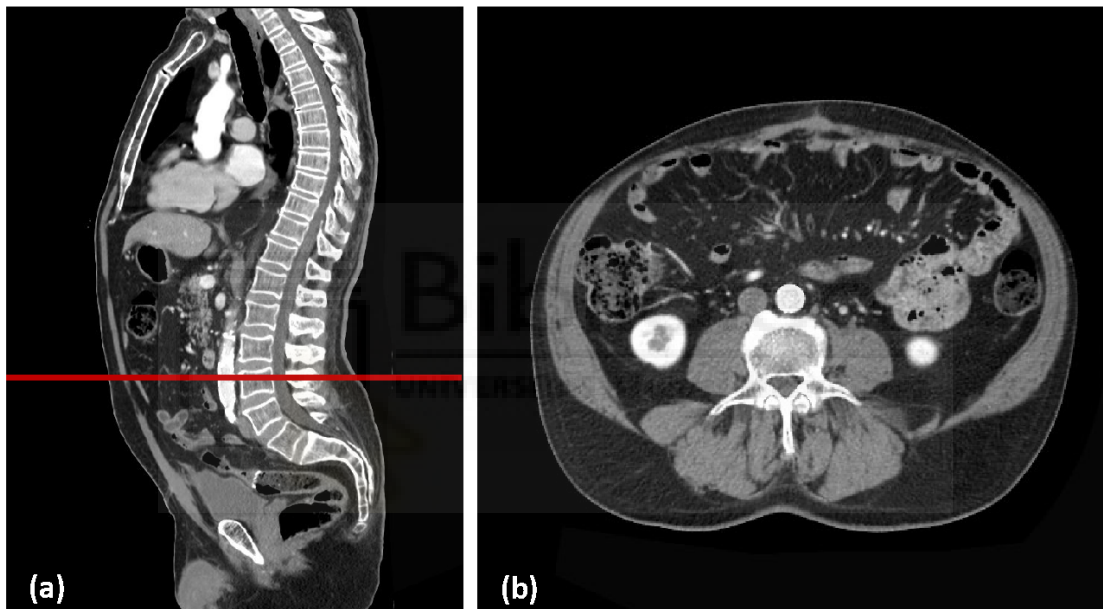


Gráfico 2. Imágenes de TAC preoperatorio con plano sagital (a) y selección de corte axial (b) correspondiente a la tercera vértebra lumbar.

Las imágenes se analizaron utilizando el Software de imagen del National Institute of Health (NIH) ImageJ (Gráfico 2).⁴⁷

Utilizando un umbral de músculo esquelético de -29 a 150 Unidades Hounsfield (UH) y siguiendo los pasos propuestos en el estudio de Gomez-Perez S, et al.⁴⁸ se obtuvo el área externa e interna al plano muscular (Gráfico 3). El Área Músculo Esquelética (SMA) se obtuvo al restar el área externa a la interna y al dividir esta medida por la altura al cuadrado del paciente obtuvimos el valor del SMI.

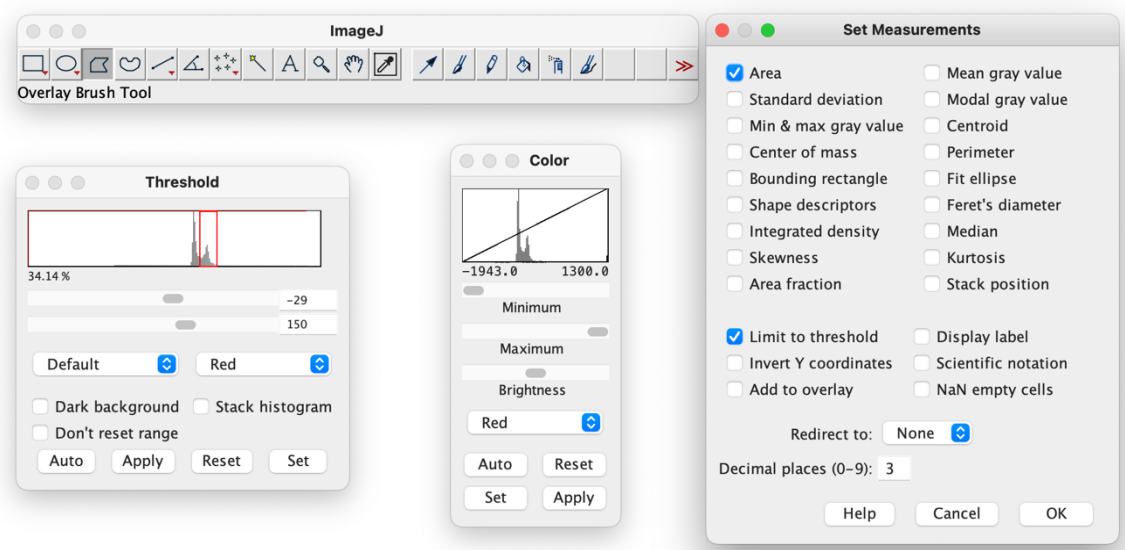


Gráfico 3. Imágen de ImageJ: Software de descarga gratuita del National Institutes of Health (NIH) utilizado para realizar las mediciones de área muscular.

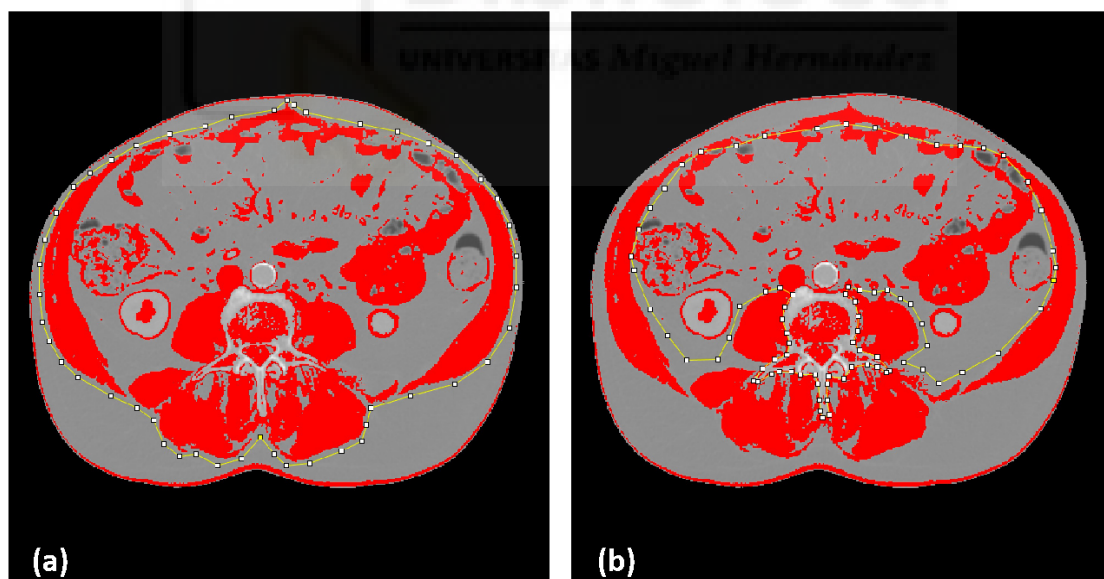


Gráfico 4. Medición en cortes axiales de TAC a nivel de tercera vértebra lumbar del área musculatura externa (a) e interna (b) en el umbral comprendido entre -29 y +150 Unidades Hounsfield (UH) mediante el Software ImageJ.

Las mediciones fueron realizadas por dos investigadores, quienes previamente realizaron una medición conjunta de 20 pacientes mostrando un coeficiente de correlación intra-clase de 0.97.

Se utilizó la Clasificación de Dolan et al.²¹ para clasificar a los pacientes en SMI Alto o Bajo.

El **SMI Alto** se definió para los hombres como $SMI >45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC <25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $SMI >53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, para mujeres como $SMI >39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC <25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $SMI >41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

El **SMI Bajo** se definió para los hombres como $SMI <45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC <25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $SMI <53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, para mujeres como $SMI <39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC <25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $SMI <41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

En el Gráfico 4 podemos apreciar la diferencia existente entre un paciente con SMI Alto, SMI Bajo y un paciente con Obesidad Mórbida clasificado según Dolan en et al. en SMI Alto.

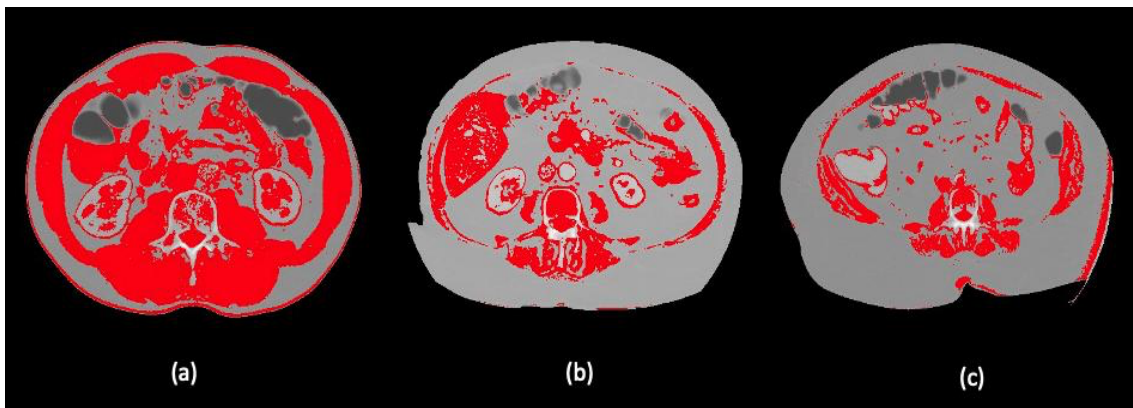


Gráfico 5. Visualización de diferentes modelos de composición corporal aplicando el umbral Músculo-esquelético de -29 a 150 Unidades Hounsfield en ImageJ: (a) SMI Alto; (b) SMI bajo y (c) Obesidad Mórbida clasificado según Dolan con un SMI Alto.

Se utilizó también la Clasificación de Composición Corporal de Elche que clasificaba a los pacientes en Composición Corporal de Alto Riesgo o Composición Corporal de Bajo Riesgo. Esta Clasificación a diferencia de la de Dolan et al.²¹ incluía a todos los pacientes con Obesidad Mórbida dentro del umbral de alto riesgo.

La **Composición Corporal de Bajo Riesgo** se definió como $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ y $SMI > 45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y $SMI > 53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, para mujeres como $SMI > 39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y $SMI > 41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$

La **Composición Corporal de Alto Riesgo** se definió como $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ y $SMI < 45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y $SMI < 53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, para mujeres como $SMI < 39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y $SMI < 41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ si $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.



5. 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El tamaño de la muestra se calculó para comparar la incidencia de complicaciones postoperatorias en el grupo control (pacientes con fluidoterapia tradicional) frente al grupo intervención (pacientes que reciben soporte nutricional temprano con NPP (PeriOlimel N4-E)). Con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0,05$) y una potencia del 80% ($\beta = 0,2$) en un contraste bilateral, se requieren 170 sujetos; 85 en el primer grupo y 85 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo de control se espera que sea de 0,35 y el grupo de intervención de 0,17, asumiendo un 10% de pérdidas.

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar utilizando para su realización el Software SPSS versión 27 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Las variables cualitativas dicotómicas se expresaron en número y en porcentaje de casos y para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó el test Chi-Cuadrado.

Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar y rango intercuartílico. Para evaluar la diferencia entre grupos se utilizó la prueba t de Student en distribuciones normales y el test de Mann-Whitney en distribuciones que no siguieron la normalidad o que tenían una muestra menor de 30 pacientes.

Para evaluar la concordancia de las mediciones en la composición corporal se realizó un coeficiente de correlación intraclase.

La asociación entre variables se midió mediante modelos de regresión univariante y multivariante obteniendo el Odds Ratio (OR) y el Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Además, se realizó una regresión lineal para la variable dependiente cuantitativa días de estancia hospitalaria y una regresión logística ordinal para la variable dependiente cualitativa complicación postoperatoria.

Se elaboró un modelo de predicción de complicaciones mediante un árbol de decisión. Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados como significativos.

5. 5. FINANCIACIÓN.

Este estudio ha sido financiado por una beca de investigación iniciada por Baxter International Incorporated al Doctor Antonio Arroyo Sebastián a través de FISABIO (Fundación para la Promoción de la Salud y la Investigación Biomédica de la Comunidad Valenciana) en el Hospital General Universitario de Elche (Alicante). El patrocinador (Baxter) no participó en el diseño o realización del estudio; recolección, manejo, análisis o interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; o la decisión de someter el manuscrito para su publicación. Sólo los autores e investigadores del Hospital de Elche participaron en el diseño y realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión y aprobación del manuscrito; y la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.







Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

VI. RESULTADOS



6. 1. DIAGRAMA CONSORT.

Entre octubre de 2016 y septiembre de 2019, 213 pacientes fueron evaluados para participar en el estudio. De ellos, se excluyeron a 43 pacientes: 39 por no cumplir con los criterios de inclusión y a 4 que rechazaron participar.

De los 170 pacientes que llegaron a la fase de randomización, 85 fueron asignados al grupo NPP y 85 al grupo FT.

Se excluyeron para el análisis a 12 pacientes (2 del grupo NPP y 10 del grupo FT): 3 pacientes que presentaron enfermedad metastásica durante la cirugía, 2 pacientes que revocaron el consentimiento a continuar con el estudio y 7 pacientes por inadecuado seguimiento del protocolo de estudio (los 2 pacientes excluidos del grupo NPP y 5 del grupo FT).

Además, para el análisis de la Composición Corporal se excluyeron a otros 2 pacientes, 1 por grupo, en ambos casos por ausencia de una TC preoperatoria realizada un mes antes de la cirugía.

El Gráfico 6 muestra el diagrama de flujo tipo CONSORT del estudio.

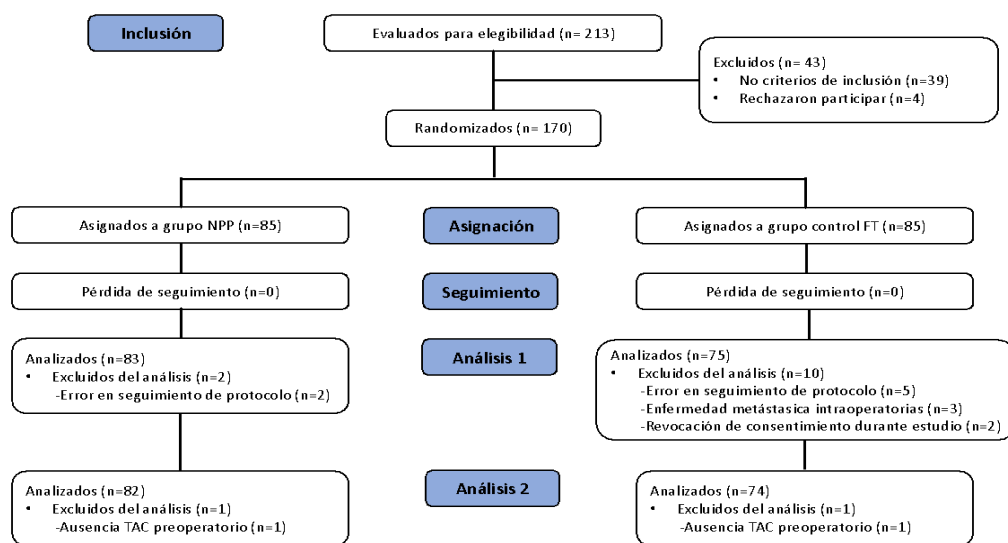


Gráfico 6. Diagrama de flujo de la inclusión, asignación, seguimiento y análisis de los pacientes del estudio.

6. 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Se analizaron 158 pacientes, 83 pacientes en el grupo NPP frente a 75 pacientes en el grupo FT. Los datos demográficos, preoperatorios, quirúrgicos y patológicos tanto de la muestra global como de los dos grupos de estudio (NPP y FT) se detallan en la tabla 3.

Variables	Global, n (%) n=158	FT, n (%) n=75	NPP, n (%) n=83	Valor P
EDAD, media (σ)	69.7 (11.4)	67.8 (11.6)	71.4 (11)	0.049
SEXO				
Masculino	97 (61.4)	46 (47.4)	51 (52.6)	0.999
Femenino	61 (38.6)	29 (47.5)	32 (52.5)	
CLASIFICACIÓN ASA				
I	14 (8.9)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.139
II	80 (50.6)	38 (47.5)	42 (52.5)	
III	64 (40.5)	27 (42.2)	37 (57.8)	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR				
Neoplasia colon derecho	46 (29.1)	19 (41)	27 (59)	0.651
Neoplasia colon transverso	6 (3.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	
Neoplasia colon izquierdo	14 (8.9)	6 (42.8)	8 (57.2)	
Neoplasia de colon sigmoide	25 (15.8)	11 (44)	14 (56)	
Neoplasia de recto	67 (42.4)	35 (52.2)	32 (47.8)	
ABORDAJE QUIRÚRGICO				
Abierto	17 (10.8)	9 (52.9)	8 (47.2)	0.845
Laparoscópico	141 (89.2)	66 (46.8)	75 (53.2)	
TIPO DE CIRUGÍA				
Hemicolectomía derecha	54 (34.2)	25 (46.3)	29 (53.7)	0.551
Hemicolectomía izquierda	10 (6.3)	4 (40)	6 (60)	
Sigmoidectomía	21 (13.3)	9 (42.9)	12 (57.2)	
Colectomía subtotal	4 (2.5)	2 (50)	2 (50)	
Colectomía total	1 (0.6)	0	1	
Hartman	2 (1.3)	1 (50)	1 (50)	
Resección anterior de recto	44 (27.8)	19 (43.2)	25 (56.8)	
Resección anterior baja de recto	4 (2.5)	2 (50)	2 (50)	
Amputación abdomino-perineal	18 (11.4)	13 (72.3)	5 (27.7)	
ESTOMA				
SI	39 (24.6)	53 (44.9)	66 (55.1)	0.402
NO	119 (75.4)	22 (56.5)	17 (43.5)	
TIPO DE ESTOMA				
SI	25 (15.8)	16 (64)	9 (36)	0.402
NO	14 (8.9)	5 (35.7)	9 (64.3)	
TIPO DE ANASTOMOSIS				
Latero-lateral	52 (32.9)	25 (48.1)	27 (51.9)	0.280
Termino-lateral	3 (1.9)	0	3 (100)	
Termino-terminal	83 (52.5)	36 (43.4)	47 (53.6)	
No anastomosis	20 (12.7)	14 (70)	6 (30)	

ASA: American Society of Anesthesiologists, NPP: Nutrición Parenteral Periférica, FT: Fluidoterapia.
* Se utilizó Test Chi-Cuadrado y T de Student para obtener el valor p (significación bilateral)

Tabla 3. Datos clínicos, patológicos y quirúrgicos de los pacientes incluidos en el estudio en los grupos Fluidoterapia y Nutrición Parenteral Periférica.

Las características basales fueron similares en ambos grupos, 97 pacientes (61,4%) eran hombres y 61 mujeres (38,6%), con una mediana de edad de 72 años y principalmente ASA II (50,6%) y III (40,5%). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía programada y el abordaje laparoscópico se realizó en el 89,2% de los pacientes. Los procedimientos más frecuentes fueron la hemicolectomía derecha, en 54 pacientes (34,2%), y la resección anterior de recto, en 44 (27,8%). Se realizó ostomía en 39 pacientes (24,6%), 25 colostomías y 14 ileostomías. El tipo de anastomosis más frecuente fue la término-terminal, en 83 pacientes (52,5%), seguida de la latero-lateral, en 52 pacientes (32,9%).



6. 3. NUTRICIÓN PARENTERAL PERIFÉRICA Y COMPLICACIONES.

La tasa de morbilidad global, incluida cualquier desviación del curso postoperatorio, fue del 38,6% (61 pacientes). 37 pacientes (23,4%) sufrieron complicaciones menores (Clavien-Dindo I-II) y 24 pacientes complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-V) (15,2%). Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) (12%), seguidas de las relacionadas con la anastomosis. Se diagnosticó fuga anastomótica en 28 pacientes (17,7%), siendo el 11,4% fugas mayores y requiriendo reintervención quirúrgica en 12 pacientes (7,5%). La tasa de mortalidad fue del 1,3% (2 pacientes). La mediana de la estancia hospitalaria postoperatoria fue de 6 días (percentil 25-75, 5-8 días) para todo el grupo, menor en el grupo NPP (6 días (5-8) frente a 7 días (5-9) en el grupo FT) ($p = 0,19$).

En la Tabla 4 se representan las complicaciones postoperatorias de cada grupo.

Variables	NPP, n (%) N = 83	FT, n (%) N = 75	Valor P
Complicaciones Totales	28 (33.7)	33 (44)	0.186
Menores (CD I-II)	18 (21.7)	19 (25.3)	0.001
Mayores (CD III-V)	10 (12)	14 (18.7)	0.001
Fuga anastomótica	13 (15.6)	15 (20)	0.062
Fuga menor	7 (8.4)	3 (4)	0.001
Fuga mayor	6 (7.2)	12 (16)	0.001
Íleo postoperatorio	13 (15.7)	12 (16)	0.954
Infección del sitio quirúrgico	9 (10.8)	11 (14.6)	0.47
Otras complicaciones	5 (6)	7 (9.3)	0.433
Estancia Hospitalaria, mediana (Q1-Q3)	6 (5-8)	7 (5-9)	0.19
NPP: Nutrición Parenteral Periférica, FT: Fluidoterapia, CD: Clavien Dindo, Q1-Q3: Rango intercuartílico * Se utilizó Test Chi-Cuadrado para obtener el valor p (significación bilateral)			

Tabla 4. Complicaciones postoperatorias detalladas para cada grupo de pacientes.

En el análisis univariante, la movilización y la tolerancia a la vía oral durante el primer día del postoperatorio y el tipo de alimentación oral al tercer día postoperatorio se

relacionaron con la morbilidad postoperatoria. En el análisis multivariante, la intervención (NPP vs FT) mostró un efecto protector frente a las complicaciones postoperatorias (OR = 0,2; IC al 95% 0,08-0,87; p= 0,0031), con un 80% menos de riesgo de complicación en el grupo que recibió NPP.

En la Tabla 5 se visualiza la relación entre las diferentes variables asociadas con la morbilidad en el análisis univariante y en el multivariante.

Variables		Pacientes sin complicaciones N = 97 (61.39) (%)	Pacientes con alguna complicación N = 61 (38.61) (%)	Valor P ¹	Odds Ratio ²	IC al 95% ²	Valor P ²
EDAD	<65	36 (37.1)	19 (31.1)	0.713	1	(0.1,1.64)	0.426
	65-75	25 (25.8)	16 (26.2)		0.43		
	>75	36 (37.1)	26 (42.6)		0.77		
GÉNERO	MASCULINO	62 (63.9)	35 (57.4)	0.513	1	(0.53,4.16)	0.444
	FEMENINO	35 (36.1)	26 (42.6)		1.49		
ASA	I-II	58 (59.8)	36 (59)	0,619	1	(0.25,2.58)	0.736
	III	39 (40.2)	25 (41)		0.82		
NPP	NO	42 (43.3)	33 (54.1)	0.246	1	(0.06,0.59)	0,003
	SI	55 (56.7)	28 (45.9)		0.2		
ABORDAJE	ABIERTO	7 (7,2)	10 (16,4)	0.122	1	(0,15,3,9)	0,745
	LAPAROSCÓPICO	90 (92,8)	51 (83,6)		0.76		
ESTOMA	NO	79 (81.5)	40 (65.6)	0.016	1.47	(0.57,5.26)	0.541
	SI	18 (18.5)	21 (34.4)		1		
MOVILIZACIÓN N 1er DÍA	NO	16 (16.5)	25 (41)	<0,001	1.39	(0.3,7.37)	0.678
	SI	81 (83.5)	36 (59)		1		
TOLERANCIA 1ER DÍA	NO	7 (7.2)	20 (32.8)	<0,001	1	(0.04,1.28)	0.095
	SI	90 (92.8)	41 (67.2)		0.24		
DIETA 2º DIA	Líquidos claros o líquidos completos	72 (74.2)	42 (68.9)	0.581	1.7	(0.57,5.1)	0.34
	Puré o dieta blanda	25 (25.8)	19 (31.1)		1		
DIETA 3er DÍA	Líquidos claros o líquidos completos	24 (24.7)	25 (41)	0.049	1	(0.3,2.83)	0.858
	Puré o dieta blanda	73 (75.3)	36 (59)		0.9		

ASA: American Society of Anesthesiologists; NPP: Nutrición Parenteral Periférica; IC al 95%: Intervalo de Confianza al 95%.
¹Análisis univariante; ²Análisis multivariante;

Tabla 5: Análisis univariante (χ^2 test) asociando variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el cumplimiento de los protocolos ERAS en postoperatorio con la morbilidad postoperatoria y evaluación de factores de riesgo independientes de morbilidad mediante un análisis multivariante (Test Wald).

Se realizó una regresión ordinal, donde el riesgo de morbilidad postoperatoria se estableció en niveles (sin complicaciones, complicaciones menores o complicaciones mayores).

Los datos obtenidos en la regresión ordinal están representados en la Tabla 6.

Variables		OR (IC al 95%)
EDAD	<65	1
	65-75	0.51 (0.13-1.8)
	>75	1.15 (0.32-4.11)
SEXO	Masculino	1
	Femenino	1.92 (0.75-4.92)
CLASIFICACIÓN ASA	I-II	1
	III	0.63 (0.2-1.86)
NPP	Si	1
	No	0.27 (0.09-0.72)
TIPO DE CIRUGÍA	Laparoscópico	1
	Abierto	0.66 (0.17-2.57)
MOVILIZACIÓN 1er DPO	No	1
	Si	1.14 (0.29-4.82)
Tolerancia 1er DPO	No	1
	Si	0.22 (0.05-0.98)
Dieta en el 3er DPO	Líquidos claros o líquidos completos	1
	Puré o dieta blanda	1.17 (0.43-3.38)

OR: Odds ratio, ASA: American Society of Anesthesiology, NPP: Nutrición Parenteral Periférica

Tabla 6. Regresión logística ordinal relacionando variables categóricas con complicaciones postoperatorias siguiendo el orden de no complicación, complicación menor o complicación mayor.

La NPP mostró un efecto protector, siendo un 73% menos probable de desarrollar complicaciones, o de pasar de una complicación menor a una mayor.

Además de la NPP, los pacientes que consiguieron una tolerancia oral temprana (primer día postoperatorio) de forma satisfactoria también mostraron una reducción del 78 % de presentar complicaciones o de pasar de una complicación menor a una mayor.

Se realizaron árboles de decisión para establecer el riesgo de complicaciones según el grado de cumplimiento de los programas ERAS durante el primer día postoperatorio. Los pacientes sin tolerancia al primer día postoperatorio mostraron un 73% más de riesgo de complicaciones postoperatorias. Si no se logra la movilización postoperatoria precoz, el riesgo de complicaciones postoperatorias aumenta en un 50%. En estos casos, con un mal cumplimiento durante el primer día postoperatorio, la NPP mostró un efecto protector previniendo el 28% de las complicaciones postoperatorias

El gráfico 7 representa nuestro árbol de decisión en función del cumplimiento de los programas ERAS en el primer día postoperatorio.

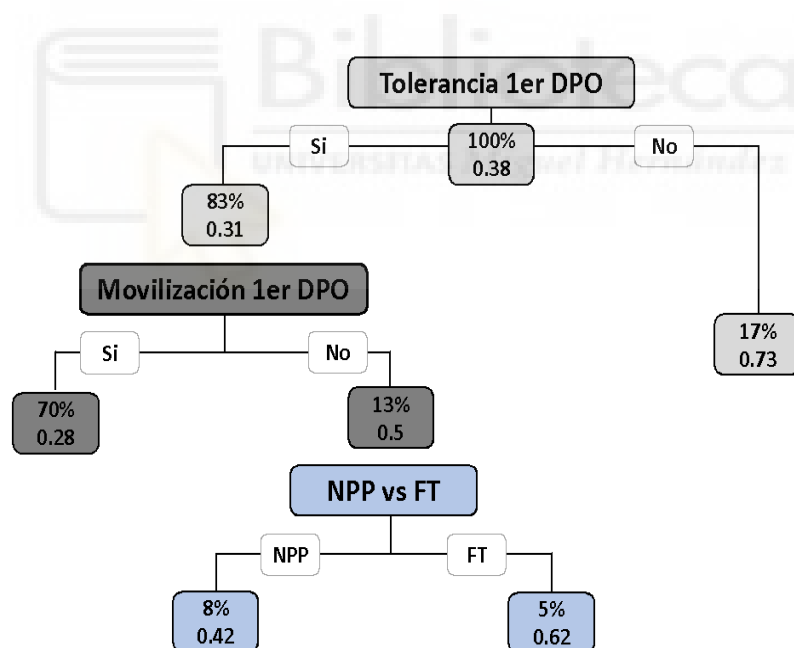


Gráfico 7. Árbol de decisión representando el % de pacientes del total que representa la rama y la proporción de complicaciones que representan bajo las circunstancias de la rama.

6. 4. COMPOSICIÓN CORPORAL.

El análisis de los datos obtenidos con las mediciones de la Composición Corporal se realizó sobre 156 pacientes. El 52,6% de los pacientes fueron asignados al grupo NPP (82 pacientes) y el 47,4% fueron asignados al grupo FT (74 pacientes). La edad media de los pacientes fue de 69,5 años (71,1 años en el grupo NPP vs 67,7 años en el grupo FT). El 61,5% de los pacientes fueron varones y su IMC medio fue de 27,9 kg/m² (27,8 kg/m² en el grupo PPN vs 28,1 kg/m² en el grupo FT). Las complicaciones ocurrieron en el 38,5% de los pacientes, siendo el 40% mayores (Clavien-Dindo III-V) y el 60% menores (Clavien-Dindo I-II). Además, el 35,9% de los pacientes tuvo una estancia mayor o igual a 7, presentando de forma global una mediana de estancia hospitalaria de 6 días.

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes presentaba un SMI alto y el 50% un SMI bajo. La edad tuvo una relación estadísticamente significativa con el SMI ($p < 0,001$), de tal manera que, el 70,9% de los pacientes con menos de 65 años se clasificaron como SMI alto, mientras que el SMI bajo fue más frecuente en los pacientes mayores (73,8% de los pacientes >75 años).

Los pacientes con puntuaciones ASA I-II se clasificaron principalmente como SMI alto (63,8% SMI alto vs 36,2% SMI bajo), y aquellos con puntuaciones ASA III-IV se clasificaron más frecuentemente como SMI bajo (29% SMI alto vs 71% SMI bajo) ($p < 0,001$). No hubo diferencias en el sexo o la distribución de los pacientes en el grupo de NPP o FT. En cuanto al IMC, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,021$) en su relación con el SMI, destacando que en el rango de IMC de 25 a 35 los pacientes se clasificaron preferentemente con un SMI bajo (57%), mientras que en el rango de IMC > 35, se clasificaron más comúnmente como con un SMI alto (78,6%).

Finalmente, las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de SMI bajo que en el grupo de SMI alto (44,9% vs 32,1%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En la tabla 8 se muestra la relación entre las características clínicas y patológicas y los resultados postoperatorios tras clasificar a los pacientes en SMI alto o bajo según la clasificación de Dolan et al.²¹

Variables	Global, n (%) n=156	SMI Alto, n (%) n=78 (50)	SMI Bajo, n (%) n=78 (50)	Valor P
EDAD				
<65	55 (35.3)	39 (50)	16 (20.5)	< 0.001
65-75	40 (25.6)	23 (29.5)	17(21.8)	
>75	61 (39.1)	16 (20.5)	45 (57.7)	
SEXO				
MASCULINO	96 (61.5)	48 (61.5)	48 (61.5)	0.999
FEMENINO	60 (38.5)	30 (38,5)	30 (38.5)	
CLASIFICACIÓN ASA				
I-II	94 (60.3)	60 (76.9)	34 (43.6)	<0,001
III	62 (39.7)	18 (23.1)	44 (56.4)	
IMC				
<25	42 (26.9)	24 (30.8)	18 (23.1)	0,021
25-35	100 (64.1)	43 (55.1)	57 (73.1)	
>35	14 (9)	11 (14.1)	3 (3.8)	
GRUPO				
NPP	82 (52.6)	41 (52.6)	41 (52.6)	0.999
FT	74 (47.4)	37 (47.4)	37 (47.4)	
COMPLICACIONES				
SI	60 (38.5)	25 (32.1)	35 (44.9)	0,1
NO	96 (61.5)	53 (67.9)	43 (55.1)	
MENORES				
SI	36 (23.1)	16 (20.5)	20 (25.6)	0,447
NO	120 (76.9)	62 (79.5)	58(74.4)	
MAYORES				
SI	24 (15.4)	9 (11.5)	15 (19.2)	0,183
NO	132 (84.6)	69 (88.5)	63 (80.8)	
ÍLEO POSTOPERATORIO				
SI	24 (15.4)	8 (0,1)	16 (20.5)	0,076
NO	132 (84.6)	70 (0,9)	62 (79.5)	
ESTANCIA HOSPITALARIA				
<= 7 días	100 (64.1)	53 (67.9)	47 (60.3)	0,317
> 7 días	56 (35.9)	25 (32.1)	31 (39.7)	
MOVILIZACIÓN (1er DPO)				
SI	115 (73.7)	60 (76.9)	55 (70.5)	0,363
NO	41 (26.3)	18 (23.1)	23 (29.5)	
INICIO TOLERANCIA (1er DPO)				
SI	129 (82.7)	69 (88.5)	60 (76.9)	0,057
NO	27 (17.3)	9 (11.5)	18 (23.1)	

SMI: Índice Músculo Esquelético, ASA: American Society of Anesthesiologists, IMC: Índice Masa Corporal, NPP: Nutrición Parenteral Periférica, 1er DPO: Primer día Postoperatorio, FT: Fluidoterapia.
* Se utilizó Test Chi-Cuadrado para obtener el valor p (significación bilateral)

Tabla 8. Relación entre las variables clínico-patológicas de los pacientes y los resultados postoperatorios en función del SMI Alto o Bajo del paciente.

La relación entre las complicaciones basadas en el SMI y el IMC se muestra en los Gráficos 8 y 9. En estos gráficos, se puede observar que las complicaciones fueron más frecuentes bajo la línea que clasifica a los pacientes en SMI alto o bajo según Dolan et al. Sin embargo, el 78,6% de los pacientes con un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ se ubicaron por encima de esta línea de hipotético bajo riesgo quirúrgico y presentaron un 57,1% de complicaciones postoperatorias.

Por ello, proponemos una nueva clasificación basada en la de Dolan, denominada Clasificación de Composición Corporal de Elche (BCE), para un mayor análisis y clasificación de la Composición Corporal (BC) de los pacientes en grupos de bajo o alto riesgo. La Composición Corporal de Bajo Riesgo se define como un SMI Alto de la clasificación de Dolan excluyendo pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, y la Composición Corporal de Alto Riesgo se define como un SMI Bajo más pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

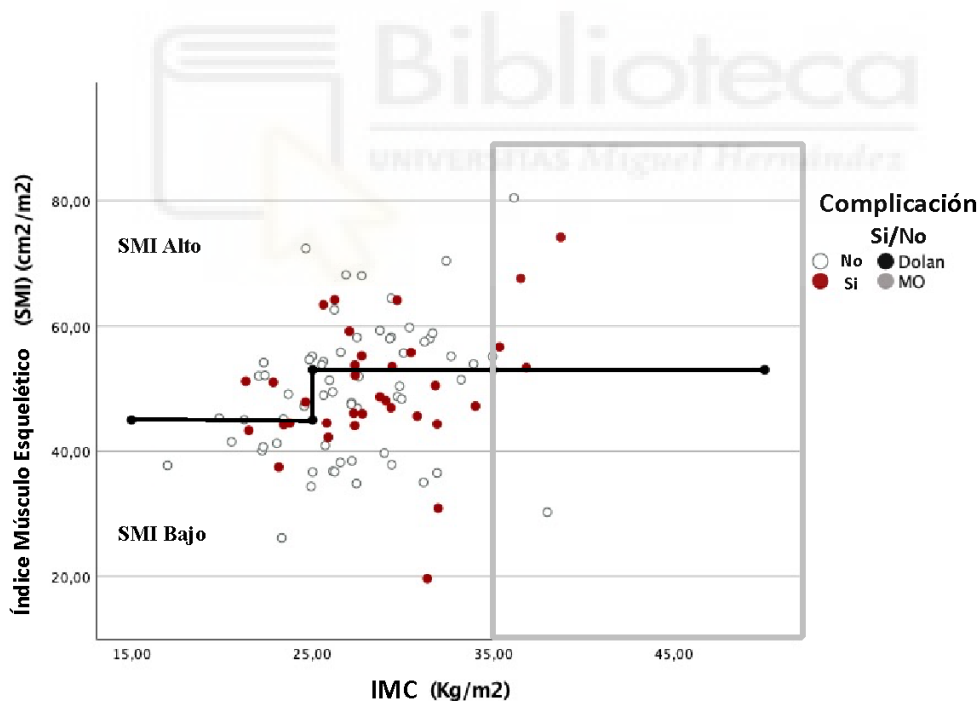


Gráfico 8. Diagrama de dispersión que relaciona las complicaciones postoperatorias, en color rojo, entre el IMC y el Índice Músculo Esquelético de los pacientes de sexo masculino. En negro se representa la línea de clasificación de Dolan y en gris el área que comprende a los pacientes con obesidad mórbida.

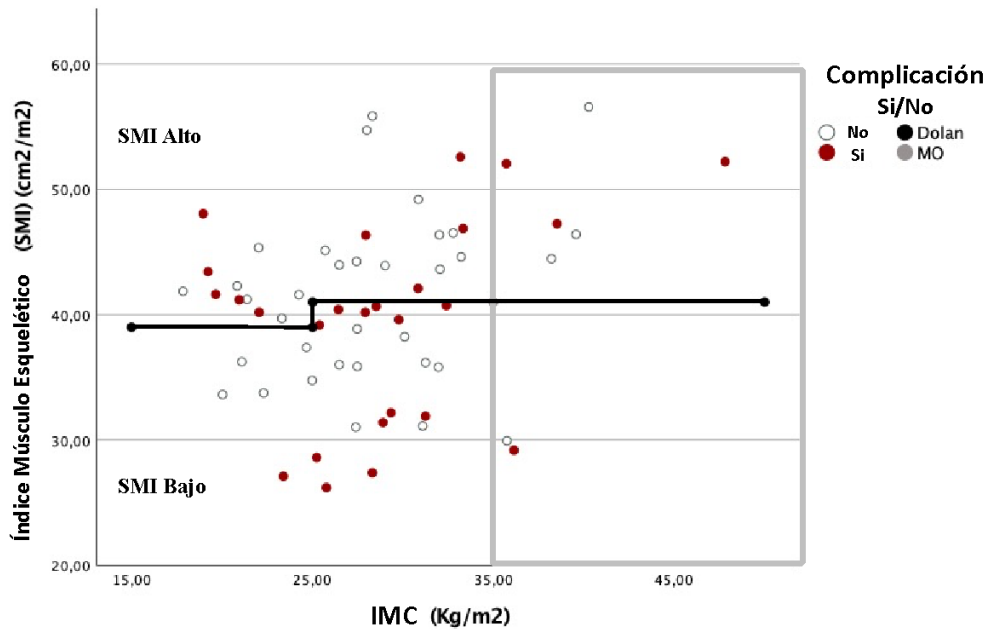


Gráfico 9. Diagrama de dispersión que relaciona las complicaciones postoperatorias, en color rojo, entre el IMC y el Índice Músculo Esquelético de los pacientes de sexo femenino. En negro se representa la línea de clasificación de Dolan y en gris el área que comprende a los pacientes con obesidad mórbida.

En la tabla 9 se muestran los resultados obtenidos al clasificar a los pacientes con la clasificación BCE en dos categorías: Composición Corporal de Bajo Riesgo y Composición Corporal de Alto Riesgo. 68 pacientes (43,6%) se clasificaron como de Bajo Riesgo y 88 pacientes (56,4%) se clasificaron como de Alto Riesgo.

La edad, la puntuación ASA y el IMC continuaron teniendo una relación estadísticamente significativa con nuestra clasificación. No hubo diferencias en el sexo o la distribución de los pacientes en el grupo de NPP o FT. Los pacientes de Bajo Riesgo tuvieron un 29,4% de complicaciones globales frente al 45,5% de los de Alto Riesgo ($p = 0,041$). Las complicaciones mayores y el íleo postoperatorio también fueron mayores en estos pacientes de forma estadísticamente significativa (8,8% vs 20,5%, $p = 0,046$; y 5,9% vs 22,7%, $p = 0,004$).

VARIABLES	Global, n (%) n=156	Composición Corporal de Bajo Riesgo, n (%) n=68 (43.6)	Composición Corporal de Alto Riesgo, n (%) n=88 (56.4)	Valor P
EDAD				
<65	55 (35.3)	32 (47,1)	23 (26,1)	<0,001
65-75	40 (25.6)	22 (32,4)	18 (20,5)	
>75	61 (39.1)	14 (20,6)	47 (53,4)	
SEXO				
MASCULINO	96 (61.5)	44 (64,7)	52 (59,1)	0,475
FEMENINO	60 (38.5)	24 (35,3)	36 (40,9)	
CLASIFICACIÓN ASA				
I-II	94 (60.3)	53 (77,9)	41 (46,6)	<0,001
III-V	62 (39.7)	15 (22,1)	47 (53,4)	
IMC				
<25	42 (26.9)	25 (36,8)	27 (30,7)	<0,001
25-35	100 (64.1)	43 (63,2)	57 (64,8)	
>35	14 (9)	0	14 (15,9)	
GRUPO				
NPP	82 (52.6)	35 (0,5)	41 (46,6)	0,81
FT	74 (47.4)	33 (0,5)	47 (53,4)	
COMPLICACIONES				
SI	60 (38.5)	20 (29,4)	40 (45,5)	0,041
NO	96 (61.5)	48 (70,6)	48 (54,5)	
MENORES				
SI	36 (23.1)	14 (20,6)	22 (25)	0,517
NO	120 (76.9)	54 (79,4)	66 (75)	
MAYORES				
SI	24 (15.4)	6 (8,8)	18 (20,5)	0,046
NO	132 (84.6)	62 (91,2)	70 (79,5)	
ÍLEO POSTOPERATORIO				
SI	24 (15.4)	4 (5,9)	20 (22,7)	0,004
NO	132 (84.6)	64 (94,1)	68 (77,3)	
ESTANCIA HOSPITALARIA				
<= 7 días	100 (64.1)	49 (72,1)	51 (58)	0,069
> 7 días	56 (35.9)	19 (27,9)	37 (42)	
MOVILIZACIÓN (1er DPO)				
SI	115 (73.7)	54 (79,4)	61 (69,3)	0,156
NO	41 (26.3)	14 (20,6)	27 (30,7)	
INICIO TOLERANCIA (1er DPO)				
SI	129 (82.7)	61 (89,7)	68 (77,3)	0,042
NO	27 (17.3)	7 (10,3)	20 (22,7)	
ASA: American Society of Anesthesiologists, IMC: Índice Masa Corporal, NPP: Nutrición Parenteral Periférica, 1er DPO: Primer día postoperatorio, FT: Fluidoterapia. * Se utilizó Test Chi-Cuadrado para obtener el valor p (significación bilateral)				

Tabla 9. Relación entre las variables clínico-patológicas de los pacientes y los resultados postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.

En la tabla 10 se muestra la relación entre NPP y las complicaciones postoperatorias según la composición corporal del paciente. En los pacientes de Bajo Riesgo se observó una incidencia de complicaciones globales al comparar la NPP con FT de 30,3% frente a al 28,57%. Sin embargo, esta diferencia de complicaciones entre la NPP y la FT se acentúa en los pacientes de Alto Riesgo (38,3% NPP vs 53,66% FT) ($p = 0,041$)

Con respecto a las complicaciones mayores, los pacientes de Alto Riesgo presentaron un 6,06% de complicaciones con NPP frente al 12,12% de la FT y los de Bajo Riesgo un 17,02% vs 24,39% ($p = 0,046$).

De los 14 pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, 8 pacientes recibieron NPP (37,5% complicaciones y 12,5% complicaciones mayores) y 6 pacientes recibieron FT convencional (66,7% complicaciones y 33,3% complicaciones mayores).

Global n=156	Composición Corporal de Bajo Riesgo n= 68 (43.6%)		Composición Corporal de Alto Riesgo n=88 (56.4%)		Valor p
	GRUPO n, (%)	NPP n=35 (51.5)	FT n=33 (48.5)	NPP n=47 (53.4)	
COMPLICACIONES n, (%)	10 (28,57)	10 (30,30)	18 (38,3)	22 (53,66)	0,041
MENORES n, (%)	8 (22,86)	6 (18,18)	10 (21,28)	12 (29,27)	0,517
MAYORES n, (%)	2 (6,06)	4 (12,12)	8 (17,02)	10 (24,39)	0,046
NPP: Nutrición Parenteral Periférica, FT: Fluidoterapia * Se utilizó Test Chi-Cuadrado para obtener el valor p (significación bilateral)					

Tabla 10. Relación entre la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente y las Complicaciones postoperatorias.

Se realizó una regresión logística con análisis univariante y multivariante para evaluar el riesgo de presentar complicaciones y complicaciones mayores según la clasificación corporal del paciente y si recibió NPP.

En el análisis univariante, la Composición Corporal de Alto Riesgo se asoció con una OR (IC 95%) de 2 (1,02-3,91, $p = 0,060$) para presentar alguna complicación y 2,66 (0,99 - 7,12, $p = 0,763$) para complicaciones mayores, y La NPP se asoció con una OR (IC del 95%) de 0,68 (0,36-1,30, $p = 0,3166$) para presentar alguna complicación y 0,6 (0,25- 1,44, $p = 0,347$) para complicaciones mayores.

En el análisis multivariante, la Composición Corporal de Alto Riesgo se asoció con una OR (IC 95%) de 2 (1,03-3,98, $p = 0,044$) para presentar alguna complicación y 1,9 (0,97- 3,8, $p = 0,066$) para complicaciones mayores, y La NPP se asoció con una OR de 0,67 (0,34-1,29, $p = 0,228$) para presentar alguna complicación y 0,67 (0,34-1,29, $p = 0,232$) para complicaciones mayores.

Los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo presentaron una media de estancia hospitalaria de 7,19 días frente a los 10,99 días de media en los pacientes de Alto Riesgo ($p = 0,01$) como se ve representado en el Gráfico 10.

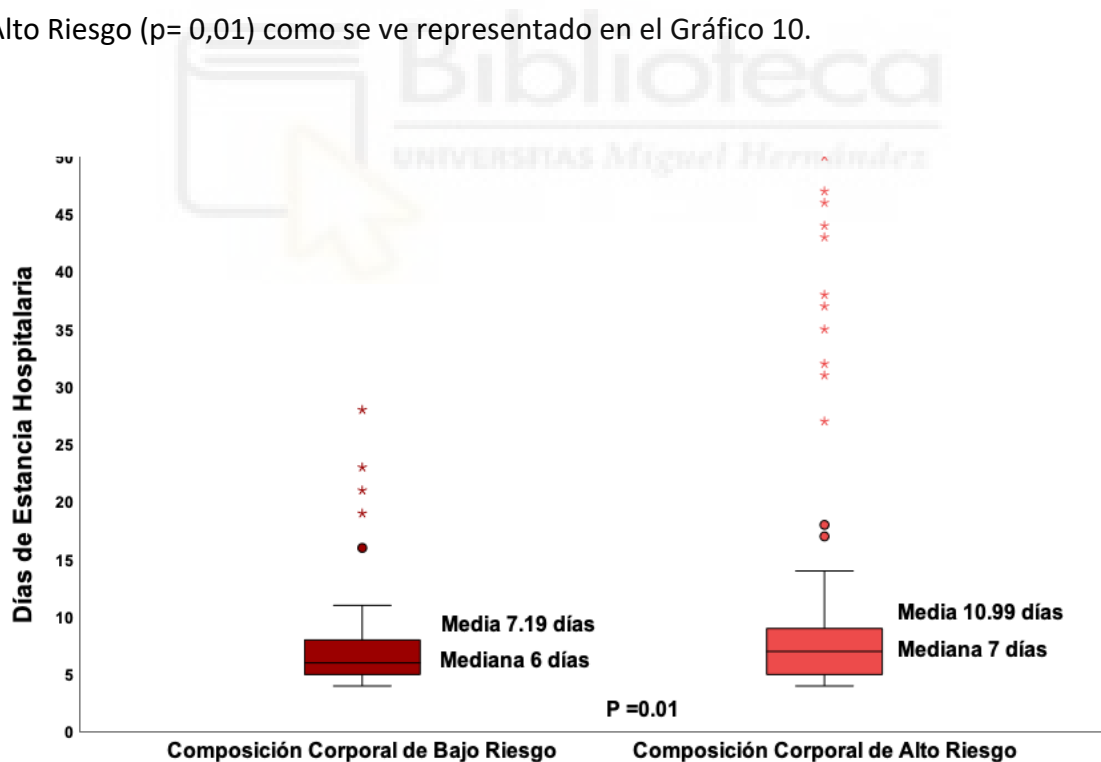


Gráfico 10. Diagrama de Cajas de días de estancia hospitalaria en función de una Composición Corporal de Alto o de Bajo Riesgo.

La Tabla 11 muestra nuestro análisis de regresión lineal múltiple que identifica los principales factores de riesgo relacionados con la duración de la estancia hospitalaria. La Composición Corporal de los pacientes fue la variable que más influyó en la estancia hospitalaria. Una Composición Corporal de Alto Riesgo se asoció con un aumento de 3.6 días (IC 95%) ($p = 0.003$) en la estancia hospitalaria.

Variables independientes	β (IC al 95%)	Valor p
	6.06 (2.07, 10.06)	0.003
> 65 años	2.22 (-1.7, 6.13)	0.269
Sexo femenino	0.28 (-2.72, 3.28)	0.855
NPP	-0.56 (-3.59, 2.36)	0.706
ASA III	0.33 (-3.14, 3.8)	0.853
Composición Corporal de Alto Riesgo	3.6 (0.21, 7)	0.039
IMC 25-35	0.71 (-2.65, 4.08)	0.678
IMC ≥ 35	1.36 (-4.76, 7.48)	0.663
Lenght hospital stays= $\beta_0 + \beta_1 x \geq 65 \text{ years} + \dots + \beta_n x \text{BMI} \geq 35$		
NPP: Nutrición Parenteral Periférica, ASA: American Society of Anesthesiologists, IMC: Índice de Masa Corporal.		
* Se utilizó una regresión lineal para obtener el valor P.		

Tabla 11. Regresión lineal de los días de estancia hospitalaria de los pacientes en función de variables independientes.

6. 5. PARÁMETROS ANALÍTICOS.

En el momento del ingreso la proteína total sérica, la albúmina, la prealbúmina, la transferencia, la hemoglobina, el zinc y todos los parámetros de laboratorio fueron comparables entre los dos grupos NPP Y FT. Además, no se observaron diferencias entre ambos grupos en las mediciones realizadas en el postoperatorio de los pacientes.

Para ambos grupos, los niveles postoperatorios de proteína total en suero, albúmina, prealbúmina, transferencia y hemoglobina disminuyeron sustancialmente en comparación con los niveles preoperatorios sin presentar diferencias estadísticas entre ambos grupos.

El Zinc presentó mayores niveles en el grupo FT en primer (35.42 NPP vs 43.07 FT, $p > 0,001$), segundo (39.25 NPP vs 46.75 FT, $p = 0,016$) y tercer día postoperatorio (48.06 NPP vs 59.71 $p > 0,001$).

Las cifras de glucosa en sangre fueron mayores en el grupo NPP en primer (136,079 NPP vs 118,422 FT, $p < 0,001$), segundo (119.38 NPP vs 102.57 FT, $p = 0,006$) y tercer día postoperatorio (116,07 NPP vs 96,64, $p < 0,001$).

Los valores analíticos medios de ambos grupos (NPP y FT) del día del ingreso y del primer, segundo y tercer día postoperatorio vienen representados en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de parámetros analíticos nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorio en función del Grupo NPP vs FT.

Variable	Fecha de Analítica	NPP (N = 83)	FT (N = 75)	Valor P
GLUCOSA, media (σ)	Día -1	108.41 (25.62)	106.8 (28.08)	0.706
	Día 1	136.08 (36.32)	118.42 (21.16)	<0.001
	Día 2	119.38 (40.88)	102.57 (27.8)	0.006
	Día 3	116.07 (30.52)	96.64 (18.59)	<0.001
UREA, media (σ)	Día -1	44.32 (15.47)	41.2 (17.82)	0.239
	Día 1	38.24 (15.49)	31.68 (13.25)	0.005
	Día 2	37.15 (18.01)	32.15 (14.83)	0.056
	Día 3	37.94 (20.9)	34.11 (18.15)	0.22
CREATININA, media (σ)	Día -1	0.85 (0.26)	0.84 (0.27)	0.795
	Día 1	0.78 (0.3)	0.74 (0.26)	0.404
	Día 2	0.76 (0.3)	1.16 (3.39)	0.302
	Día 3	0.77 (0.42)	08 (0.34)	0.729
PROTEINAS TOTALES, media (σ)	Día -1	6.94 (0.65)	7.11 (0.6)	0.102
	Día 1	5.52 (0.61)	5.64 (0.59)	0.203
	Día 2	5.49 (0.65)	5.58 (0.68)	0.4
	Día 3	5.53 (0.63)	5.6 (0.69)	0.508
ALBUMINA, media (σ)	Día -1	3.96 (0.48)	4.06 (0.4)	0.153
	Día 1	3.05 (0.43)	3.15 (0.39)	0.168
	Día 2	2.98 (0.45)	3.02 (0.55)	0.636
	Día 3	3 (0.44)	3.04 (0.49)	0.554
PREALBUMINA, media (σ)	Día -1	21.24 (5.05)	22.13 (5.73)	0.298
	Día 1	16.81 (3.97)	16.54 (3.67)	0.655
	Día 2	14.82 (4.04)	14.49 (4.27)	0.655
	Día 3	14.47 (3.61)	14 (3.82)	0.429
HEMOGLOBINA, media (σ)	Día -1	12.82 (1.95)	12.75 (1.64)	0.802
	Día 1	11.41 (1.82)	11.22 (1.76)	0.497
	Día 2	11.09 (1.84)	11.07 (1.84)	0.943
	Día 3	11.2 (1.65)	11.17 (1.86)	0.9
TRANSFERRINA, media (σ)	Día -1	271.33 (65.3)	257.35 (54.15)	0.146
	Día 1	214.13 (46.39)	201.16 (42.74)	0.069
	Día 2	198.72 (53.86)	186.36 (52.74)	0.202
	Día 3	192.32 (49.16)	185.01 (43.72)	0.325
ZINC, media (σ)	Día -1	64.77 (14.08)	63.94 (16.69)	0.733
	Día 1	35.42 (14.2)	43.07 (10.04)	<0.001
	Día 2	39.25 (16.02)	46.75 (18.12)	0.016
	Día 3	48.06 (16.31)	59.71 (15.87)	<0.001
LECUCOCITOS, media (σ)	Día -1	6.19 (2.13)	6.04 (2.32)	0.673
	Día 1	10.96 (3.69)	9.22 (2.94)	0.001
	Día 2	9.07 (2.83)	8.01 (2.82)	0.02
	Día 3	7.498 (2.57)	7.15 (2.89)	0.426
% NEUTROFILOS, media (σ)	Día -1	63.89 (9.46)	64.51	0.665
	Día 1	81.14 (6.16)	80.24 (5.63)	0.342
	Día 2	76.51 (8.9)	77.28 (8.16)	0.576
	Día 3	72.93 (8.52)	74.03 (9.4)	0.439
% LINFOCITOS, media (σ)	Día -1	23.37 (8.92)	22.91 (7.93)	0.734
	Día 1	10.88 (5.38)	11.63 (4.51)	0.34
	Día 2	14.29 (7.8)	13.79 (6.89)	0.673
	Día 3	15.49 (7.14)	14.86 (7.24)	0.581
PLAQUETAS, media (σ)	Día -1	230.11 (72.01)	230.8 (117.35)	0.964
	Día 1	212.81 (67)	215.17 (102.57)	0.863
	Día 2	200.99 (68.55)	207.51 (101.24)	0.635
	Día 3	203.35 (73.99)	213.43 (97.27)	0.461
FIBRINOGENO, media (σ)	Día -1	379.33 (115.92)	412.79 (120.09)	0.076
	Día 1	440.46 (114.26)	445.26 (119.33)	0.794
	Día 2	578.06 (162.4)	568.18 (150.09)	0.699
	Día 3	654.87 (203.6)	642.41 (181.08)	0.685
PCR, media (σ)	Día -1	11.02 (22.53)	14.71 (29.01)	0.369
	Día 1	63.55 (45.96)	60.98 (37.77)	0.703
	Día 2	105.79 (76.29)	104.02 (74.13)	0.605
	Día 3	95.09 (67.62)	114.5 (95.89)	0.899
PCR/Albúmina	Día -1	3.33 (7.36)	3.82 (8.78)	0.798
	Día 1	23.04 (20.95)	20.14 (13.37)	0.266
	Día 2	38.49 (32.25)	39.25 (35.76)	0.604
	Día 3	33.69 (28.02)	40.97 (36.24)	0.01

NPP: Nutrición Parenteral Periférica, FT: Fluidoterapia.

* Se utilizó el Test de Student para medias independientes para obtener el valor P.

En momento del ingreso, encontramos diferencias entre los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo frente a los de Alto riesgo en las concentraciones medias de prealbúmina (22,91 vs 20,82, $p= 0,017$), hemoglobina (13,15 vs 12,48, $p= 0,025$) y Zinc (68,37 vs 61,41, $p= 0,009$). Estos parámetros sufrieron un descenso en ambos grupos en los valores medios de las analíticas recogidas durante los 3 primeros días postoperatorios. No obstante, el grupo de Composición Corporal de Bajo Riesgo siguió teniendo valores medios superiores, de forma estadísticamente significativas, al grupo de Composición Corporal de Alto Riesgo.

Los valores medios de proteínas totales séricas, de albúmina y la ratio PCR/Albúmina fueron similares entre los dos grupos en el momento del ingreso. Tras la cirugía, ambos grupos sufrieron un descenso en sus valores medios en las analíticas de los primeros 3 días postoperatorios. Sin embargo, hay que destacar que este descenso fue mayor en los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo que en los pacientes con una Composición de Alto Riesgo.

Los datos de las analíticas del ingreso y de los primeros 3 días postoperatorios en función de la composición Corporal del paciente están recogidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Valores de parámetros analíticos nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.

Variable	Fecha de Analítica	Composición Corporal Bajo Riesgo (N = 68)	Composición Corporal Alto Riesgo (N = 88)	Valor P
GLUCOSA, media (σ)	Día -1	105.72 (25.67)	109.23 (28.33)	0.429
	Día 1	127.35 (36)	127.66 (34.21)	0.961
	Día 2	111.26 (31.11)	112.53 (40.2)	0.840
	Día 3	106.78 (29.48)	107.64 (30.12)	0.869
UREA, media (σ)	Día -1	41.14 (14.64)	43.9 (18.74)	0.327
	Día 1	32.62 (13.28)	36.61 (15.85)	0.102
	Día 2	31.4 (15.83)	37.02 (16.97)	0.038
	Día 3	32.41 (19.11)	38.76 (20.49)	0.053
CREATININA, media (σ)	Día -1	0.8 (0.18)	0.87 (0.31)	0.09
	Día 1	0.71 (0.23)	0.79 (0.31)	0.054
	Día 2	0.7 (0.25)	1.15 (3.16)	0.256
	Día 3	0.72 (0.27)	0.83 (0.46)	0.079
PROTEINAS TOTALES, media (σ)	Día -1	7.06 (0.56)	6.94 (0.76)	0.291
	Día 1	5.67 (0.54)	5.50 (0.66)	0.098
	Día 2	5.70 (0.61)	5.4 (0.68)	0.005
	Día 3	5.73 (0.64)	5.42 (0.68)	0.004
ALBUMINA, media (σ)	Día -1	4.06 (0.4)	3.93 (0.52)	0.097
	Día 1	3.15 (0.36)	3.05 (0.46)	0.163
	Día 2	3.12 (0.42)	2.91 (0.54)	0.013
	Día 3	3.15 (0.44)	2.91 (0.48)	0.001
PREALBUMINA, media (σ)	Día -1	22.91 (6.01)	20.82 (4.8)	0.017
	Día 1	17.75 (4.87)	15.77 (3.91)	0.016
	Día 2	15.78 (4.4)	13.77 (3.68)	0.006
	Día 3	15.39 (4.46)	13.3 (3.63)	0.004
HEMOGLOBINA, media (σ)	Día -1	13.15 (1.75)	12.48 (1.85)	0.025
	Día 1	11.79 (1.82)	10.91 (11.77)	0.003
	Día 2	11.58 (1.81)	10.71 (1.79)	0.004
	Día 3	11.58 (1.77)	10.85 (1.75)	0.012
TRANSFERRINA, media (σ)	Día -1	262.05 (64.44)	266.21 (65.65)	0.678
	Día 1	210.31 (44.4)	206.32 (60.48)	0.702
	Día 2	196.91 (57.55)	190.41 (58.13)	0.505
	Día 3	193.42 (47.36)	184.81 (54.03)	0.343
ZINC, media (σ)	Día -1	68.37 (16.91)	61.48 (14.39)	0.009
	Día 1	43.29 (15.49)	36.11 (13.93)	0.01
	Día 2	44.91 (17.1)	40.7 (17.61)	0.184
	Día 3	57.61 (17.7)	49.87 (20.28)	0.025
LECUCOCITOS, media (σ)	Día -1	5.62 (1.92)	6.44 (2.36)	0.024
	Día 1	9.92 (3.39)	10.27 (3.61)	0.540
	Día 2	8.18 (2.46)	8.87 (3.13)	0.139
	Día 3	6.98 (2.44)	7.64 (3.03)	0.154
% NEUTROFILOS, media (σ)	Día -1	63.59 (7.17)	64.81 (10.34)	0.413
	Día 1	81.22 (5.67)	80.36 (6.36)	0.391
	Día 2	76.48 (8.15)	77.29 (8.393)	0.567
	Día 3	72.89 (8.78)	74.34 (8.948)	0.338
% LINFOCITOS, media (σ)	Día -1	23.33 (6.98)	22.74 (9.35)	0.667
	Día 1	10.98 (4.52)	11.41 (5.53)	0.611
	Día 2	14.43 (7.03)	13.67 (7.69)	0.531
	Día 3	15.41 (7.06)	14.67 (7.56)	0.543
PLAQUETAS, media (σ)	Día -1	235.65 (116.72)	226.23 (76.75)	0.547
	Día 1	225.4 (105.88)	207.47 (68.13)	0.209
	Día 2	211.45 (100.69)	198.29 (69.85)	0.363
	Día 3	216.02 (102.62)	201.48 (71.68)	0.309
FIBRINOGENO, media (σ)	Día -1	373.14 (95.44)	411.76 (130.34)	0.048
	Día 1	432.64 (111.6)	453.18 (121.49)	0.289
	Día 2	568.31 (158.13)	576.8 (153.43)	0.741
	Día 3	631.33 (184.74)	666.78 (206.14)	0.271
PCR, media (σ)	Día -1	10.13 (28.03)	14.11 (23.78)	0.348
	Día 1	54.74 (41.93)	68.73 (44.19)	0.054
	Día 2	87.45 (70.91)	119.12 (76.09)	0.010
	Día 3	86 (81.02)	120.47 (84.76)	0.013
PCR/Albumina	Día -1	2.78 (7.93)	4.09 (8.02)	0.332
	Día 1	18.36 (14.25)	24.17 (19.79)	0.053
	Día 2	30.1 (26.02)	46.29 (38.03)	0.004
	Día 3	28.69 (28.11)	44.29 (34.25)	0.003

* Se utilizó el Test de Student para medias independientes para obtener el valor P.

En la Tabla 13 se puede ver el efecto en los valores analíticos nutricionales de la NPP en función de la Composición Corporal del paciente.

Destacamos que, a diferencia de los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo, en los pacientes de Alto Riesgo el descenso en los valores de Prealbúmina y Transferrina de los dos primeros días postoperatorios comparado con la analítica del ingreso fue mayor en el grupo FT que en el grupo NPP: Prealbúmina 16,65 vs 14,44 ($p=0,027$) y 14,49 vs 12,87 ($p=0,072$) y Transferrina 217,42 vs 188,75 ($p=0,069$) y 203,66 vs 174,41 ($p=0,044$).



Tabla 13. Influencia de la Nutrición Parenteral Periférica en los valores de parámetros nutricionales recogidos el día previo a la cirugía y durante el primer, segundo y tercer día postoperatorios en función de la Composición Corporal de Alto o Bajo Riesgo del paciente.

Variable	Fecha de Analítica	Composición Corporal Bajo Riesgo (N = 68)		Valor P	Composición Corporal Alto Riesgo (N = 88)		Valor P
		NPP (N = 35)	FT (N = 33)		NPP (N = 47)	FT (N = 41)	
GLUCOSA, media (σ)	Día -1	105 (26.01)	106.45 (25.71)	0.819	110.63 (26.01)	107.79 (31.43)	0.650
	Día 1	137.5 (43.23)	116.07 (21.39)	0.023	137.21 (37.64)	116.53 (25.01)	0.012
	Día 2	117.76 (17.37)	103.61 (17.37)	0.076	121.83 (43.22)	103.09 (34.31)	0.043
	Día 3	117.42 (34.64)	96.82 (19.58)	0.047	119.23 (30.79)	93.12 (20.27)	<0.001
UREA, media (σ)	Día -1	43.56 (13.83)	38.56 (15.25)	0.168	44.57 (17.36)	43.18 (20.65)	0.743
	Día 1	36 (13.334)	29.24 (12.53)	0.038	39.28 (16.74)	33.29 (14.47)	0.086
	Día 2	34.85 (18.55)	27.85 (11.68)	0.063	38.19 (17.47)	35.72 (16.68)	0.507
	Día 3	33.97 (18.96)	30.85 (19.42)	0.006	40.62 (23.04)	36.75 (17.55)	0.39
CREATININA, media (σ)	Día -1	0.78 (0.15)	0.81 (0.22)	0.833	0.88 (0.3)	0.86 (0.32)	0.745
	Día 1	0.71 (0.22)	0.71 (0.22)	0.99	0.82 (0.33)	0.76 (0.29)	0.424
	Día 2	0.68 (0.23)	0.73 (0.27)	0.475	0.82 (0.34)	1.54 (4.6)	0.3
	Día 3	0.67 (0.26)	0.76 (0.28)	0.197	0.84 (0.52)	0.82 (0.39)	0.83
PROTEINAS TOTALES, media (σ)	Día -1	6.95 (0.56)	7.18 (0.54)	0.92	6.93 (0.78)	6.94 (0.74)	0.935
	Día 1	5.58 (0.57)	5.76 (0.49)	0.179	5.51 (0.77)	5.5 (0.51)	0.950
	Día 2	5.6 (0.6)	5.79 (0.62)	0.245	5.45 (0.75)	5.33 (0.61)	0.457
	Día 3	5.63 (0.58)	5.83 (0.69)	0.214	5.47 (0.75)	5.34 (0.60)	0.415
ALBUMINA, media (σ)	Día -1	3.98 (0.43)	4.13 (0.35)	0.132	3.93 (0.56)	3.92 (0.49)	0.942
	Día 1	3.1 (0.38)	3.2 (0.39)	0.293	3.05 (0.54)	3.05 (0.33)	0.976
	Día 2	3.05 (0.37)	3.18 (0.46)	0.181	2.97 (0.54)	2.83 (0.559)	0.272
	Día 3	3.09 (0.4)	3.22 (0.48)	0.231	2.94 (0.52)	2.87 (0.44)	0.504
PREALBUMINA, media (σ)	Día -1	21.79 (5.65)	24.07 (6.23)	0.122	21.08 (4.48)	20.57 (5.24)	0.627
	Día 1	17.56 (4.97)	17.96 (4.85)	0.768	16.65 (3.84)	14.44 (3.69)	0.027
	Día 2	15.59 (4.29)	15.97 (4.58)	0.743	14.49 (3.84)	12.89 (3.32)	0.072
	Día 3	15.64 (4.17)	15.12 (4.8)	0.657	13.83 (3.59)	12.58 (3.69)	0.162
HEMOGLOBINA, media (σ)	Día -1	13.22 (1.84)	13.08 (1.68)	0.75	12.51 (2.01)	12.47 (1.67)	0.929
	Día 1	11.92 (1.79)	11.65 (1.87)	0.548	11.06 (1.84)	10.8 (1.66)	0.509
	Día 2	11.5 (1.74)	11.66 (1.91)	0.722	10.85 (1.9)	10.62 (1.64)	0.547
	Día 3	11.47 (1.58)	11.7 (1.96)	0.601	10.99 (1.78)	10.7 (1.75)	0.46
TRANSFERRINA, media (σ)	Día -1	267.73 (52.87)	256 (54.25)	0.385	273.23 (71.39)	256.72 (58.21)	0.25
	Día 1	215.6 (33.76)	204.57 (53.86)	0.395	217.42 (63.75)	188.75 (51.35)	0.069
	Día 2	196 (42.34)	197.86 (53.19)	0.884	203.66 (60.78)	174.41 (51.3)	0.044
	Día 3	196.24 (43.8)	190.7 (51.16)	0.657	191.6 (58.15)	173.93 (47.28)	0.188
ZINC, media (σ)	Día -1	68.5 (16.35)	68.23 (17.76)	0.95	62.38 (12.31)	60.19 (16.66)	0.498
	Día 1	37.64 (16.3)	48.54 (12.89)	0.01	33.35 (16.22)	40.19 (8.32)	0.057
	Día 2	41.09 (14.85)	49 (18.62)	0.078	38.87 (17.96)	43.37 (17.07)	0.32
	Día 3	51.31 (16.97)	63.9 (16.36)	0.006	44.06 (19.35)	58.37 (18.83)	0.173
LECUCOCITOS, media (σ)	Día -1	5.81 (2.26)	5.42 (1.51)	0.423	6.35 (1.94)	6.58 (2.8)	0.661
	Día 1	10.69 (3.68)	9.11 (2.89)	0.06	11.16 (3.8)	9.33 (3.07)	0.019
	Día 2	8.6 (2.25)	7.75 (2.61)	0.16	9.45 (3.14)	8.26 (3.04)	0.079
	Día 3	7.06 (2.2)	6.9 (2.7)	0.799	8 (2.89)	7.25 (3.2)	0.264
% NEUTROFILOS, media (σ)	Día -1	64.6 (6.59)	62.52 (7.71)	0.242	63.01 (11.5)	67.08 (8.51)	0.069
	Día 1	82.48 (5.02)	79.92 (6.08)	0.069	79.94 (7)	81.06 (5.46)	0.419
	Día 2	77.54 (7.91)	75.39 (8.37)	0.284	75.79 (9.68)	79.16 (7.76)	0.083
	Día 3	73.94 (8.15)	71.85 (9.38)	0.377	72.88 (9.36)	75.98 (9.58)	0.140
LIMFOCITOS, media (σ)	Día -1	22.51 (6.32)	24.2 (7.61)	0.329	24.1 (10.54)	21.3 (7.64)	0.166
	Día 1	10.07 (4.27)	11.91 (4.64)	0.101	11.6 (6.24)	11.11 (4.68)	0.684
	Día 2	13.63 (6.77)	15.25 (7.3)	0.351	14.75 (8.61)	12.44 (6.41)	0.171
	Día 3	14.15 (7.51)	16.15 (7.51)	0.396	15.53 (7.88)	13.8 (7.25)	0.301
PLAQUETAS, media (σ)	Día -1	226.62 (73.15)	245.25 (150.61)	0.521	231.32 (67.05)	221 (88.06)	0.537
	Día 1	219 (68.59)	232 (134.91)	0.624	212.54 (68.34)	202.08 (69.06)	0.486
	Día 2	203.26 (71.73)	219.88 (124.34)	0.504	202.49 (66.35)	193.77 (75.21)	0.569
	Día 3	203.39 (83.09)	228.63 (118.98)	0.321	206.14 (67.45)	197 (77.49)	0.567
FIBRINOGENO, media (σ)	Día -1	365.03 (87.2)	381.52 (104.04)	0.498	383.53 (124.19)	131.76 (21.37)	0.022
	Día 1	423.56 (106.42)	442.28 (117.77)	0.5	450.69 (116.68)	459.58 (128.08)	0.742
	Día 2	565.94 (166.36)	570.75 (151.81)	0.904	587.16 (157.36)	574.56 (149.57)	0.8
	Día 3	627.85 (197.61)	634.82 (173.92)	0.88	679.3 (215.57)	658.32 (196.2)	0.648
PCR, media (σ)	Día -1	12.54 (23.89)	16 (23.82)	0.712	6.84 (16.2)	13.56 (36.54)	0.952
	Día 1	70.63 (51.79)	66.48 (33.61)	0.228	53.06 (39.6)	56.31 (44.57)	0.489
	Día 2	118.45 (77.88)	119.91 (74.92)	0.979	87.78 (72.36)	87.12 (70.55)	0.723
	Día 3	108.27 (71.92)	133.55 (95.85)	0.053	77.14 (62.38)	94.58 (95.94)	0.126
PCR/Albumina, media (σ)	Día -1	4.02 (8.31)	4.16 (7.79)	0.866	1.87 (4.57)	3.7 (10.28)	0.905
	Día 1	25.6 (24.38)	22.33 (11.61)	0.143	18.55 (13.7)	18.2 (14.92)	0.627
	Día 2	43.38 (34.43)	49.76 (42.16)	0.309	31.59 (28.79)	28.66 (23.39)	0.397
	Día 3	39.48 (30.66)	49.58 (37.49)	0.079	25.99 (22.53)	31.3 (32.77)	0.132

NPP: Nutrición Parenteral Periférica, FT: Fluidoterapia. * Se utilizó el Test de Student para medias independientes para obtener el valor P.





Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

VII. DISCUSIÓN



7.1. Influencia de la Rehabilitación Multimodal.

Los programas ERAS tienen como objetivo reducir el estrés metabólico causado por el trauma quirúrgico al tiempo que apoyan la recuperación temprana de la enfermedad. Se basan en el cumplimiento de diferentes medidas de actuación, que actúan en diferentes momentos del proceso operatorio y que están encaminadas a prevenir un evento adverso.⁴⁹ La optimización del estado nutricional es un componente integral de estos programas e incluyen medidas tanto en el tiempo preoperatorio, manteniendo la ingesta cargada de carbohidratos hasta 2 horas antes de la cirugía, en el intraoperatorio, optimizando la infusión de líquidos, así como en el postoperatorio con el reinicio temprano de la dieta. Estas medidas al implementarse con otros puntos de actuación como la cirugía mínimamente invasiva, la movilización temprana o la no utilización de drenajes entre otras, tienen un efecto sinérgico cuando se aplican de forma conjunta permitiendo obtener resultados significativamente mejores que cuando se implementan de forma aislada.⁵⁰

Dentro de estas medidas hay que destacar a la reintroducción a la alimentación por vía oral precoz, dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía, ya que existe una fuerte evidencia que mejora los resultados de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal, reduciendo de forma estadísticamente significativa el riesgo de complicaciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria. Por tanto, debe proponerse como la ruta inicial para la nutrición postoperatoria.^{51,52} En nuestra regresión ordinal una tolerancia oral realizada de forma satisfactoria durante el primer día postoperatorio se tradujo en una reducción del riesgo del 78% de presentar una complicación postoperatoria o de pasar de una complicación menor a una complicación mayor.

Sin embargo, algunos pacientes se desvían del curso postoperatorio normal y no pueden seguir los protocolos ERAS por diversas razones. Es en estos pacientes donde nos encontramos con el reto actual, ya que no pueden ser alimentados por vía oral durante los primeros días postoperatorios. Los presentes resultados muestran cómo la utilización de soporte nutricional parenteral complementario durante el postoperatorio

inmediato junto con la alimentación oral puede reducir el riesgo de cualquier tipo de complicaciones postoperatorias (complicaciones menores y mayores). Los pacientes que recibieron NPP redujeron un 73% la posibilidad de presentar una complicación en el postoperatorio o de empeorar estas complicaciones.

En la literatura observamos que la intervención nutricional en pacientes desnutridos mejora los resultados posoperatorios, disminuyendo la incidencia de complicaciones. Además, se ha demostrado que la tolerancia oral precoz protocolizada en los programas ERAS acelera la recuperación gastrointestinal y disminuye las complicaciones y la estancia hospitalaria.^{53,54} En nuestro estudio, el cumplimiento de los protocolos ERAS durante el postoperatorio temprano nos permitió determinar el riesgo de complicaciones postoperatorias, observándose que los pacientes sin tolerancia al primer día postoperatorio mostraron un 73% más de riesgo de complicaciones postoperatorias y que si no se logra la movilización postoperatoria precoz, el riesgo de complicaciones postoperatorias aumentaba en un 50%. En estos casos, con un mal cumplimiento durante el primer día postoperatorio, la NPP mostró un efecto protector previniendo el 28% de las complicaciones postoperatorias. Mediante árboles de decisión, podemos establecer, durante el primer día postoperatorio, el riesgo de complicaciones según el grado de cumplimiento de los programas ERAS y valorar el grado de reducción de estas complicaciones tras añadir al tratamiento del paciente la NPP. Los árboles de decisión son una herramienta cada vez más utilizada en la práctica clínica habitual que permiten apoyar la toma de decisiones terapéuticas durante los primeros días postoperatorios.⁵⁵

7.2. Complicaciones postoperatorias.

La distribución de pacientes entre el grupo NPP y el grupo FT fue homogénea no presentando diferencias en las características clínicas, patológicas o quirúrgicas. Solo hay que destacar que la media de edad del grupo NPP fue mayor que la del grupo FT (71,4 vs 67,8; $p=0,049$). A pesar de tener más edad media, el grupo NPP presentó una menor incidencia de complicaciones postoperatorias.

Nuestros resultados postoperatorios fueron equiparables a las grandes series de casos nacionales de cirugía de CCR descritas en la literatura. El Estudio POWER analizó la incidencia de complicaciones en 2084 pacientes operados de CCR según su adherencia a los protocolos de ERAS.⁹ A pesar de que la edad media de nuestros pacientes fue mayor (69,7 años frente a los 61,7 años del Estudio POWER), nuestra tasa de complicaciones globales y de complicaciones moderadas o graves Clavien-Dindo III-IV) fue menor a la reportada en centros con un alto nivel de cumplimiento de los programas ERAS (38,6% de complicaciones globales frente a 40,7% del Estudio POWER y 15,8% complicaciones mayores frente al 25,2% del Estudio POWER). Nuestra tasa de íleo paralítico (15,8%) se encontró en un punto intermedio entre lo recogido en centros con alta y baja adherencia a los programas ERAS (13,34% a 17,31%).

Nuestra tasa de cirugía laparoscópica (89,2%) fue superior a los datos reportados por de la Portilla et al.⁸ (58,4%) en el análisis de los 3090 pacientes intervenidos de CCR en las auditorías del proceso de acreditación de la AECOPRO realizadas entre los años 2013 a 2017. Nuestra tasa de infección de la herida quirúrgica fue similar (12,7% frente a 12,6% de la Portilla). Sin embargo, nuestra tasa de fuga anastomótica global fue muy superior (17,7% vs 7,8% de la Portilla). Estos hallazgos se pueden justificar por la heterogeneidad de la definición de fuga anastomótica, en los que la fuga menor radiológica o subclínica se encuentra infradiagnosticada. Pese a estos hallazgos, tuvimos una menor mortalidad a 30 días (1,3% frente al 2,3% de la Portilla).

7.3. Efecto de la Nutrición Parenteral Periférica.

El estrés ocasionado por la cirugía desencadena un periodo hipermetabólico con predominio del catabolismo. A esta situación hay que añadir que la reintroducción a la vía oral es progresiva, iniciándose con líquidos claros, de tal manera que hasta que no transcurren varios días del postoperatorio no se llega a alcanzar el aporte nutricional que tenía el paciente antes de la cirugía. Por tanto, la mayor parte de los pacientes sometidos a una cirugía de CCR van a tener un déficit energético a partir del cuarto día postoperatorio similar al descrito por Pradeli et al., donde estima un déficit calórico de 2000 Kcal pacientes críticos tratados solo con nutrición enteral.⁴⁴ Estudios como el de Williams et al.⁵⁶ refuerzan esta teoría al observar observaron una reducción de las complicaciones mayores y menores postoperatorias al dar una suplementación oral de forma temprana a pacientes intervenidos de CCR. Observó una disminución de las complicaciones infecciosas ($p < 0.03$), de neumonía ($p < 0.04$), de ingresos en UCI ($p < 0.04$) y de complicaciones gastrointestinales ($P < 0,05$). Sin embargo, la combinación de nutrición enteral y nutrición parenteral que complementa a esta vía ha sido estudiada en ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos observando que al combinar estas dos vías se producía una disminución de las infecciones y de la mortalidad.⁴³ Estos hallazgos refuerzan nuestros resultados, donde la NPP como complemento al aporte obtenido por vía oral se tradujo en nuestro análisis multivariado en una reducción del 80% de las complicaciones globales (OR:0,2; $p = 0,003$) y en nuestra regresión ordinal en una reducción del 73% del riesgo de presentar una complicación menor y de pasar de una menor a una mayor.

La recomendación de iniciar una NP cuando estimemos un periodo de ayuno superior a 5 días o cuando no se alcancen más del 50% de las necesidades energéticas tras el 7º día postoperatorio, tal y como nos indica la ESPEN, puede suponer un gran impacto en la recuperación de los pacientes.⁴⁵ Además, el efecto de este impacto puede variar en función de la reserva biológica que tenga el paciente. Actualmente se considera que el músculo está relacionado con esta reserva, siendo un fiel reflejo de la condición nutricional de los pacientes. En nuestro estudio hemos relacionado el efecto de la cirugía y de la NPP en función del SMI.

7.4. Influencia de la Composición Corporal.

El estudio de Abbass et al.⁵⁷ clasificó a 1002 pacientes intervenidos de CCR no metastásico en SMI bajo o alto según los puntos de corte de la clasificación de Dolan et al.²¹ y analizó la incidencia de complicaciones que presentaron ambos grupos. Su metodología y sus resultados fueron a su vez equiparables a los nuestros.

El porcentaje de pacientes clasificados como SMI bajo fue igual al obtenido en nuestro estudio (50%). Además, también obtuvieron diferencias estadísticamente a la hora de clasificar a los pacientes en función de su SMI con la edad, la clasificación ASA y el IMC. El porcentaje de complicaciones globales de los grupos de SMI alto y bajo en nuestro estudio fue de 32,1% SMI alto y 44,9% en SMI bajo, mientras que Abbas et al. obtuvo una diferencia de porcentajes algo menor entre ambos grupos, 36,9% en SMI alto frente a 40,5% en SMI bajo.

Para las complicaciones mayores (CD III-IV) obtuvimos una incidencia del 11,5% en SMI alto y de 19,2% en SMI bajo, frente al 7,6% y 11,3% de Abbas et al. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las complicaciones globales y las complicaciones mayores. Abbas et al. sólo obtuvo significación para las complicaciones mayores.

Al utilizar la clasificación BCE el 6,4% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo quirúrgico (alto SMI) pasaron al grupo de alto riesgo. De esta manera, el 56,4% de pacientes fueron clasificados como con una Composición Corporal de Alto Riesgo.

Con ello aumentaron la diferencia entre los grupos en el porcentaje de complicaciones globales (29,4% frente a 45,4%, $p = 0,041$), complicaciones mayores (8,8% frente a 20,5%; $p = 0,046$) e íleo paralítico (5,9% frente a 22,7%; $p = 0,004$). Además, a diferencia de los datos obtenidos con la clasificación de Dolan et al., con esta nueva clasificación si conseguimos alcanzar la significación estadística en estos 3 parámetros analizados.

El metaanálisis de Xie et al.²⁵ analizó la relación entre la sarcopenia y las complicaciones globales en 6 estudios que incluyeron a 3419 pacientes intervenidos de CCR. Los pacientes clasificados como sarcopénicos (el 39,75% de la muestra) presentaron un OR de complicaciones globales de 1,82 (IC al 95% 0,36-2,44; $p < 0.001$).

El metaanálisis de Trejo-Ávila et al.²⁶ analizó la relación entre la sarcopenia y las complicaciones postoperatorias diferenciando entre complicaciones globales, mayores (CD III-IV), infecciones de herida quirúrgica o complicaciones cardiopulmonares. Se incluyeron un total de 5189 pacientes intervenidos de CCR de 23 estudios diferentes. Los pacientes clasificados como sarcopénicos (38% de la muestra) presentaron OR de complicaciones globales de 1,83 (IC al 95% 1,35-2,49; $p > 0,0001$), de complicaciones mayores de 1,72 (IC al 95% 1,1-2,68), de infección de herida quirúrgica de 1,4 (IC al 95% 1,12-1,76) y de complicaciones cardiopulmonares de 2,92 (IC al 95% de 1,96-4,37).

Los datos obtenidos en ambos metaanálisis son similares a los de nuestro análisis multivariante donde con la Clasificación BCE obtuvimos que los pacientes con una Composición Corporal de Alto riesgo presentaban un OR (IC 95%) de 2 (1,03-3,98; $p = 0,044$) para presentar alguna complicación y de 1,9 (0,97-3,8; $p = 0,066$) para complicaciones mayores (CD III-IV). Sin embargo, hay que destacar que ambos metaanálisis están basados en estudios retrospectivos y presentan una elevada heterogeneidad metodológica. Esta heterogeneidad es menor en el metaanálisis de Xie et al., en el que todos los estudios utilizan el SMI como método de composición corporal. Sin embargo, en ambos análisis existen diferentes puntos de corte para clasificar a los pacientes.

La estancia hospitalaria es otra de las variables que se va a ver influenciada por la Composición Corporal del paciente e indirectamente por el tipo de corte utilizado para clasificar a estos pacientes. Hay que destacar que además de la Composición Corporal el tipo de cirugía realizada y la mayor o menor adherencia a los protocolos ERAS van a tener una influencia importante en la prolongación de la estancia hospitalaria tras una cirugía de CCR, de tal manera que un mayor porcentaje de cirugía abierta en las series estudiadas estará relacionado con mayores tasas de estancia hospitalaria.

Aro R. et al.⁵⁸ analizaron la relación entre la composición corporal utilizando la clasificación de Martin et al.³¹ para el SMI y la estancia hospitalaria en 327 pacientes intervenidos de CCR. El 59,8% de los pacientes fueron clasificados como SMI Bajo y hay que destacar que solo se realizó el abordaje laparoscópico en el 27% de los pacientes. La estancia hospitalaria media fue de 9,6 días en el grupo con SMI Alto frente a 10,4 días en SMI Bajo.

Xiao et al.⁵⁹ se analizaron a 1630 pacientes intervenidos de CCR no metastásico. Utilizó puntos de corte para el SMI de 52.3/54.3 hombres y 38.6/46.6 en mujeres en función de un IMC 30. Presentó un 30.1% de obesidad y solo el 46% de los pacientes fueron clasificados como SMI Bajo. La cirugía laparoscópica estuvo presente en el 40.6% de los pacientes. La mediana de estancia hospitalaria en los pacientes con SMI Alto fue de 6 días frente a 6,9 días en SMI Bajo y la OR en pacientes con SMI Bajo para presentar una estancia hospitalaria mayor o igual a 7 días fue de 1.33 (IC al 95% 1.05-1.68).

Van Vurgt et al.⁶⁰ realizaron un estudio prospectivo entre los años 2007 y 2013 en el que se analizaron a 816 pacientes intervenidos de CCR no metastásico. Utilizó los puntos de corte de Martin et al.³¹ para clasificar a los pacientes en SMI alto o bajo (50.4% SMI Bajo). Los pacientes con SMI Alto presentaron una mediana de estancia hospitalaria mediana de 7 (5-11) frente a los 8 días (6-13) días ($p=0,022$) de los pacientes con SMI Bajo. En su estudio no define el porcentaje de pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica.

En nuestro estudio, según nuestra clasificación (BCE) los pacientes con una Composición Corporal de Bajo Riesgo presentaron una mediana de estancia hospitalaria de 6 días frente a los 7 días de los pacientes de Alto Riesgo ($p=0,01$). Destacando que el 89,2% de nuestros pacientes fueron intervenidos por abordaje laparoscópico, nuestros resultados son equiparables a los registrados en estudios con un mayor porcentaje de cirugía laparoscópica como el de Xiao et al. a pesar de que el punto de corte de clasificación utilizado fue diferente. Además, nuestro análisis de regresión lineal múltiple asoció a la Composición Corporal de Alto riesgo con un aumento de 3.6 días (IC 95%; $p=0,003$) en la estancia hospitalaria.

La NPP permitió una reducción en las complicaciones globales en ambos grupos de pacientes. En el grupo con Composición Corporal de Alto riesgo se observó una diferencia de -1,7% a favor de los pacientes tratados con NPP frente al 15,4% de diferencia en los pacientes con una Composición Corporal de Alto Riesgo (p=0,04).

Hay que destacar que esta reducción de las complicaciones también fue evidente en los pacientes con Obesidad Mórbida. De los 14 pacientes con IMC ≥ 35 , 8 pacientes recibieron NPP (37,5% complicaciones y 12,5% complicaciones mayores) y 6 pacientes recibieron FT convencional (66,7% complicaciones y 33,3% complicaciones mayores). La obesidad aumenta el riesgo de complicaciones después de la cirugía de CCR. Varios estudios reportan una OR de 2,1 para las complicaciones, entre las que destaca la infección del lecho quirúrgico.^{61,62} Además, hay que destacar que la obesidad mórbida se relaciona con una baja masa muscular o una disfunción tanto metabólico como funcional de esta musculatura, a esta situación se le conoce con el término de Obesidad Sarcopénica.⁶³ Podemos afirmar por tanto, que la NPP fue más efectiva en aquellos pacientes con menor cantidad relativa de músculo, ya que es fundamental adaptarlo a su IMC para poder valorar realmente el riesgo quirúrgico que presenta el paciente.

7.5. Valoración de los cambios analíticos

Los niveles séricos preoperatorios bajos de proteínas totales, albúmina, prealbúmina o transferrina se asocian con un aumento de la morbilidad global de los pacientes, destacando sobre todo el aumento de las infecciones quirúrgicas, y con un aumento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria.⁶⁴⁻⁶⁷ Sin embargo, tras una cirugía los niveles de estas proteínas pueden llegar a descender entre un 20 y un 40%. Prealbúmina, albúmina y transferrina son consideradas reactantes negativas de fase aguda, de tal manera que tras un trauma el hígado responde disminuyendo su síntesis a la vez que aumenta la producción de otras proteínas relacionadas con la inflamación.⁶⁸ Esta disminución parece estar directamente relacionada con el grado de agresión quirúrgica al que está sometido el paciente. Además de esta disminución en la síntesis hepática hay que añadir el ayuno, la ingesta reducida de proteínas y calorías y el aumento de la actividad catabólica desencadenado por el estrés.⁶⁹

En nuestros resultados los valores preoperatorios de proteínas totales, albúmina y prealbúmina fueron superiores en el grupo de Bajo Riesgo, aunque solo la prealbúmina alcanzó la significación estadística (Prealbúmina media de 22,91 g/dL en Bajo Riesgo frente a 20,82 en Alto Riesgo; $p=0,017$). Existe una evidencia fuerte, como la del metaanálisis de Zang et al.⁷⁰, que refleja la existencia de diferencias a nivel de los biomarcadores nutricionales (Proteínas totales, albúmina, prealbúmina, transferrina o hemoglobina) entre pacientes clasificados en función de su riesgo nutricional según diferentes programas de screening (MNA, SGA o NRS 2002). Sin embargo, la evidencia disponible en el momento actual que compare las cifras de estos biomarcadores nutricionales con el SMI es muy limitada. El estudio de Aro et al.⁵⁹ evidenció unos niveles medios de albúmina previos a la cirugía en pacientes de SMI Alto según la clasificación de Martin et al.³¹ de 4,23 g/dL frente a los 4,18 g/dL de los pacientes con SMI Bajo ($p=0,049$). Estos hallazgos refuerzan la diferencia en los valores medios de albúmina de 4,06 g/dL en Bajo Riesgo frente a los 3,93 g/dL en Alto Riesgo ($p=0,09$).

El efecto de una intervención nutricional se aprecia en primer lugar en las proteínas de vida media corta, como la prealbúmina y la transferrina, con 2 y 8 días de vida media

respectivamente, seguido de la mejora en las cifras de albúmina y proteínas totales, con aproximadamente 20 días de vida media cada una.⁷¹

En nuestro estudio fue visible la mejora en las cifras medias de prealbúmina y transferrina en los 3 primeros días postoperatorios sólo en los pacientes clasificados con una composición corporal de Alto Riesgo. Esto es congruente con estudios que analizan intervenciones nutricionales cortas (<7 días) en pacientes que parten de una situación precaria como el de Jin et al.⁷², donde se analizaron los cambios en las cifras de prealbúmina y albúmina en 80 pacientes intervenidos de cáncer gástrico. 40 pacientes recibieron suplementación nutricional postoperatoria durante 4-8 días con NP y se observó de forma estadísticamente significativa una mejoría en las cifras de albúmina y prealbúmina tras terminar la intervención nutricional al compararlo con el grupo que no recibió suplementación. Las cifras preoperatorias de albúmina de los 80 pacientes fueron muy inferiores a las obtenidas en nuestro estudio (<3 g/dL), lo que evidenciaba la mala situación nutricional de la que partían.

A parte de las proteínas séricas, la hemoglobina es uno de los biomarcadores que mejor reflejan la situación nutricional del paciente. Existen numerosos estudios que evidencian que la anemia se relaciona con peores resultados tras una cirugía, con un aumento de las infecciones. Tradicionalmente la OMS establece el punto de corte para el diagnóstico de la anemia en 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres en edad fértil. Sin embargo, recientes estudios evidencian que las mujeres con 12 g/dL de Hb presentan riesgo quirúrgico más cercano a aquellas pacientes con <12 g/dL que a aquellas con >13 g/dL, por lo que algunos autores han propuesto elevar el punto de corte para clasificar a la anemia a 13 g/dL con independencia del sexo del paciente. Antes de una cirugía hasta un 20-30% de los pacientes van a presentar anemia, que va a tener un origen multifactorial.⁷³⁻⁷⁵

Una de las causas de la anemia es una mala situación nutricional, siendo el punto de corte de 13 g/dL de hemoglobina un buen biomarcador de una mala situación nutricional.⁷⁶ En nuestro estudio, el día antes de la cirugía los pacientes con una composición corporal de bajo riesgo presentaron 13,15 g/dL frente a los 12,48 g/dL de los pacientes con una composición corporal de alto riesgo.

7.6. Limitaciones y fortalezas de nuestro estudio.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones como consecuencia de ser un estudio unicéntrico. En el análisis del efecto de la NPP en la estancia hospitalaria o en las complicaciones postoperatorias globales sin desglosar en mayores o menores se observa claramente una tendencia tanto clínica como estadística en beneficio de este tratamiento, sin embargo, nos ha faltado tamaño muestral para alcanzar la significación.

A pesar de estas limitaciones también tiene una serie de fortalezas. Nuestro estudio es la mayor serie randomizada que analiza el efecto perioperatorio de la NPP en el cáncer colorrectal.

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con CCR que cumplieron con los criterios de inclusión evitando los sesgos de selección que permitieron obtener dos grupos homogéneos y comparables. El grupo asignado fue enmascarado a pacientes, investigadores y estadísticos evitando sesgos tanto en la recogida de datos como en el análisis de los mismos. Además, se evaluaron los factores de riesgo de complicaciones y se eliminaron los factores de confusión mediante análisis de regresión multivariable.

El estudio fue realizado en un hospital con una Unidad Colorrectal con acreditaciones de excelencia por el GERM y la AECOP (Asociación Española de Coloproctología) y con experiencia en el manejo de los protocolos de Rehabilitación Multimodal, ofreciendo una imagen real del resultado del cumplimiento de estos protocolos.

Por último, hay que destacar la inclusión dentro del estudio del análisis de la composición corporal que nos ha permitido diferenciar el diferente efecto de la NPP en función de la musculatura del paciente dando consistencia a los resultados obtenidos.





VIII. CONCLUSIONES

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández



1. La NPP disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes intervenidos de CCR en un régimen de Rehabilitación Multimodal. Además, destaca el efecto protector que produce en aquellos pacientes que no consiguen cumplir de forma satisfactoria con la tolerancia oral y la movilización en el primer día postoperatorio.
2. La NPP presenta una tendencia a disminuir la duración de la estancia hospitalaria en pacientes intervenidos de CCR.
3. El análisis de la composición corporal de los pacientes mediante la determinación del SMI es una herramienta útil para identificar a pacientes con un mayor riesgo de complicaciones. Estos pacientes van a presentar una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y una mayor estancia hospitalaria.
4. La NPP es eficaz en la reducción de complicaciones postoperatorias en los pacientes que presentan una Composición Corporal de Riesgo.
5. En los pacientes con una Composición Corporal de Riesgo la NPP atenúa la disminución de los niveles de proteínas de vida media corta, como la prealbúmina y la transferrina, de los primeros días postoperatorios.





Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

IX. REFERENCIAS



1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III, LA SITUACIÓN DEL CÁNCER EN ESPAÑA. ISBN: 84-7670-673-1 [Acceso 19 de noviembre de 2021].

Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf

2. Mar J, Errasti J, Soto-Gordoa M, Mar-Barrutia G, Martínez-Llorente JM, Domínguez S, García-Albás JJ, Arrospe A. The cost of colorectal cancer according to the TNM stage. *Cir Esp.* 2017;95(2):89-96.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.01.001>

3. Miles E. A method of performing abdominal perineal excision for carcinoma of rectum and of terminal of pelvic colon. *Lancet.* 1908,2:1812.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02587628>

4. Menéndez P, Padilla D, Villarejo P, Menéndez JM, Rodríguez Montes JA, Martín J. Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: El cáncer colorrectal [Historical aspects of neoplastic diseases: colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(7):541-6.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.04.006>

5. Sancho-Muriel J, Frasson M, Hervás D, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, Romero Simó M, Escoll Rufino J, Santamaría Olabarrieta M, Viñas Martínez J, López Bañeres M, García-Granero E; ANACO Study Group. Standard outcome indicators after colon cancer resection. Creation of a nomogram for autoevaluation. *Cir Esp.* 2017; 95(1):30-37.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.10.001>

6. Ortiz H, Biondo S, Codina A, Ciga MÁ, Enríquez-Navascués J, Espín E, García-Granero E, Roig JV. Variabilidad interhospitalaria de la dehiscencia anastomótica en el Proyecto del Cáncer de Recto de la Asociación Española de Cirujanos: La influencia del volumen quirúrgico [Hospital variation in anastomotic leakage after rectal cancer surgery in the

Spanish Association of Surgeons project: The contribution of hospital volume]. *Cir Esp.* 2016;94(4):213-20.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.11.008>

7. Ortiz H, Biondo S, Codina A, Ciga MÁ, Enríquez-Navascués JM, Espín E, García-Granero E, Roig JV. Hospital variability in postoperative mortality after rectal cancer surgery in the Spanish Association of Surgeons project: The impact of hospital volume. *Cir Esp.* 2016;94(1):22-30.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.09.003>

8. de la Portilla F, Builes S, García-Novoa A, Espín E, Kreisler E, Enríquez-Navascués JM, Biondo S, Codina A. Analysis of Quality Indicators for Colorectal Cancer Surgery in Units Accredited by the Spanish Association of Coloproctology. *Cir Esp.* 2018;96(4):226-233.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.008>

9. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, García-Erce JA, Camps-Cervantes Á, Ferrando-Ortolá C, Suarez de la Rica A, Cuellar-Martínez A, Marmaña-Mezquita S, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM; POWER Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* 2019;154(8):725-736.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.0995>

10. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg.* 1991;34(6):565-7.

11. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet.* 1995;345(8952):763-4.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90643-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90643-6)

12. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24(3):466-77.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.002>

13. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-695.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>

14. Gustafsson UO, Opielstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2016;40(7):1741-7.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3460-y>

15. GUIA RICA 2021 [Acceso 10 de diciembre de 2021].

Disponible para descarga en:

<https://grupogerm.es/wp-content/uploads/2021/05/via-clinica-cirugia-adulto-rica-2021.pdf>

16. García de Lorenzo Y Mateos A. Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/ fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas [Seventh Jesús Culebras Lecture. Systemic inflammatory response and multi organic dysfunction/failure following aggression: metabolic implications]. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):244-250.

Disponible en: <https://doi.org/10.20960/nh.1001>

17. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2019;43(7):1661-1668.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04950-y>

18. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1211-1220.

Disponible en: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002549>

19. Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis After Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005-2019;48(5):1021-6.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0869-4>

20. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>

21. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.

Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

22. Dolan RD, Almasaudi AS, Dieu LB, Horgan PG, McSorley ST, McMillan DC. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):111-122.

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12357>

23. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale RG, Waitzberg D, Bischoff SC, Singer P. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4745-4761.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>

24. Prado CM, Gonzalez MC, Heymsfield SB. Body composition phenotypes and obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):535-51.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000216>

25. Xie H, Wei L, Liu M, Yuan G, Tang S, Gan J. Preoperative computed tomography-assessed sarcopenia as a predictor of complications and long-term prognosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(6):1775-1788.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02274-x>

26. Trejo-Avila M, Bozada-Gutiérrez K, Valenzuela-Salazar C, Herrera-Esquivel J, Moreno-Portillo M. Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(6):1077-1096.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03839-4>

27. Herrod, P., Boyd-Carson, H., Doleman, B., Trotter, J., Schlichtemeier, S., Sathanapally, G., Somerville, J., Williams, J. P., & Lund, J. N. (2019). Quick and simple; psoas density measurement is an independent predictor of anastomotic leak and other complications after colorectal resection. *Techniques in coloproctology*. 2019;23(2):129–134.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10151-019-1928-0>

28. Mosk CA, van Vugt JLA, de Jonge H, Witjes CD, Buettner S, Ijzermans JN, van der Laan L. Low skeletal muscle mass as a risk factor for postoperative delirium in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2097-2106.

Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CIA.S175945>

29. Cespedes Feliciano EM, Avrutin E, Caan BJ, Boroian A, Mourtzakis M. Screening for low muscularity in colorectal cancer patients: a valid, clinic-friendly approach that predicts mortality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(5):898-908.

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12317>

30. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0)

31. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47.

Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>

32. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, Feliciano EC, Castillo AL, Quesenberry CP, Kwan ML, Prado CM. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1008-1015.

Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0200>

33. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA*. 1968;203(10):860-4.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140100042009>

34. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition*. 1990;6(3):233-40.

35. Morgan A, Filler RM, Moore FD. Surgical nutrition. *Med Clin North Am*. 1970;54(6):1367-81.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)32559-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)32559-7)

36. Lappas BM, Patel D, Kumpf V, Adams DW, Seidner DL. Parenteral Nutrition: Indications, Access, and Complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):39-59.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.10.001>

37. Lalu MM, Fayad A, Ahmed O, Bryson GL, Fergusson DA, Barron CC, Sullivan P, Thompson C; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Ultrasound-Guided Subclavian Vein Catheterization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1498-507.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000973>

37. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. *J Anesth*. 2020;34(2):167-186.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02702-9>

39. Centers for Disease Control and Prevention. National and state healthcare-associated infections progress report. 2014 [Acceso 10 de enero de 2022].

Disponible en: <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>.

40. Brown R, Burke D. The hidden cost of catheter related blood stream infections in patients on parenteral nutrition. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;36:146-149.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.01.001>

41. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, Helder OK. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):724-734.

Disponibile en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00409-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00409-0)

42. Duan JY, Zheng WH, Zhou H, Xu Y, Huang HB. Energy delivery guided by indirect calorimetry in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):88.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03508-6>

43. Alsharif DJ, Alsharif FJ, Aljuraiban GS, Abulmeaty MMA. Effect of Supplemental Parenteral Nutrition Versus Enteral Nutrition Alone on Clinical Outcomes in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(10):2968.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/nu12102968>

44. Pradelli L, Graf S, Pichard C, Berger MM. Supplemental parenteral nutrition in intensive care patients: A cost saving strategy. *Clin Nutr.* 2018;37(2):573-579.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.009>

45. Cai W, Calder PC, Cury-Boaventura MF, De Waele E, Jakubowski J, Zaloga G. Biological and Clinical Aspects of an Olive Oil-Based Lipid Emulsion-A Review. *Nutrients.* 2018; 10 (6): 776.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390 / nu10060776>

46. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr.* 2009;28(4):378-86.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.002>

47. Software Image J [Acceso 3 de mayo de 2021].

Disponible para descarga en: <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>

48. Gomez-Perez S.; McKeever L.; Sheean P. Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44(3):419-424.

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jpen.1721>

49. Dean HF, King E, Gane D, Hocking D, Rogers J, Pullyblank A. Introduction of a care bundle effectively and sustainably reduces patient-reported surgical site infection in patients undergoing colorectal surgery. *J Hosp Infect.* 2020 Jun;105(2):156-161.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.013>

50. Tejedor P, González Ayora S, Ortega López M, León Arellano M, Guadalajara H, García-Olmo D, Pastor C. Implementation barriers for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in rectal cancer surgery: a comparative analysis of compliance with colon cancer surgeries. *Updates Surg.* 2021;73(6):2161-2168.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01115-2>

51. Herbert G, Perry R, Andersen HK, Atkinson C, Penfold C, Lewis SJ, Ness AR, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD004080.

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004080.pub4>

52. Zhuang C.L.; Ye X.Z.; Zhang C.J.; Dong Q.T.; Chen B.C.; Yu Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dig Surg.* 2013;30(3):225-32.

Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000353136>

53. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012;28(10):1022-7.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.017>

54. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, van Barneveld KW, de Hingh IH, Nieuwenhuijzen GA, Roos AN, Rutten HJ. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(4):649-55.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SLA.000000000000288>

55. Sánchez-Guillén L, Frasson M, Pellino G, Fornés-Ferrer V, Ramos JL, Flor-Lorente B, García-Granero Á, Sierra IB, Jiménez-Gómez LM, Moya-Martínez A, García-Granero E; Anaco Study Group. Nomograms for morbidity and mortality after oncologic colon resection in the enhanced recovery era: results from a multicentric prospective national study. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(12):2227-2238.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03692-x>

56. Williams DGA, Ohnuma T, Krishnamoorthy V, Raghunathan K, Sulo S, Cassidy BA, Hegazi R, Wischmeyer PE. Impact of early postoperative oral nutritional supplement utilization on clinical outcomes in colorectal surgery. *Perioper Med*. 2020;5:9:29.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00160-6>

57. Abbass T, Tsz Ho YT, Horgan PG, Dolan RD, McMillan DC. The relationship between computed tomography derived skeletal muscle index, psoas muscle index and clinical outcomes in patients with operable colorectal cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;39:104-113.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.07.010>

58. Aro R, Mäkräinen-Uhlbäck E, Ämmälä N, Rautio T, Ohtonen P, Saarnio J, Meriläinen S. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes and 5-year

survival in curatively operated colorectal cancer patients - A retrospective register study. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(9):1656-1662.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.03.206>

59. Xiao J, Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Meyerhardt JA, Peng PD, Baracos VE, Lee VS, Ely S, Gologorsky RC, Weltzien E, Kroenke CH, Kwan ML, Alexeeff SE, Castillo AL, Prado CM. Association of Low Muscle Mass and Low Muscle Radiodensity With Morbidity and Mortality for Colon Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2020;155(10):942-949. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020;155(10):1002.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2497>

60. van Vugt JLA, Coebergh van den Braak RRJ, Lalmahomed ZS, Vrijland WW, Dekker JWT, Zimmerman DDE, Vles WJ, Coene PLO, IJzermans JNM. Impact of low skeletal muscle mass and density on short and long-term outcome after resection of stage I-III colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1354-1360.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.029>

61. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916.

Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053916>

62. Almasaudi AS, McSorley ST, Edwards CA, McMillan DC. The relationship between body mass index and short term postoperative outcomes in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;121:68-73.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.004>

63. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni

R. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr.* 2022;22:S0261-5614(21)00523-9.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.014>

64. Ziętańska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients qualified to systemic treatment. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(2):157-161.

Disponibile en: <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68625>

65. Zhou J, Hiki N, Mine S, Kumagai K, Ida S, Jiang X, Nunobe S, Ohashi M, Sano T, Yamaguchi T. Role of Prealbumin as a Powerful and Simple Index for Predicting Postoperative Complications After Gastric Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):510-517.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5548-x>

66. Haskins IN, Baginsky M, Amdur RL, Agarwal S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1333-1338.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.023>

67. dos Santos Junqueira JC, Cotrim Soares E, Rodrigues Corrêa Filho H, Fenalti Hoehr N, Oliveira Magro D, Ueno M. Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. *Nutrition.* 2003;19(4):321-6.

Disponibile en: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00863-8](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00863-8)

68. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-27.

Disponibile en: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489>

69. Critselis E, Panagiotakos DB, Machairas A, Zampelas A, Critselis AN, Polychronopoulos E. Postoperative hypoproteinemia in cancer patients following

extensive abdominal surgery despite parenteral nutritional support. *Nutr Cancer*. 2011;63(7):1021-8.

Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.606392>

70. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9080829>

71. Vashi PG, Dahlk S, Popiel B, Lammersfeld CA, Ireton-Jones C, Gupta D. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer*. 2014;14:593.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-593>

72. Jin Y, Yong C, Ren K, Li D, Yuan H. Effects of Post-Surgical Parenteral Nutrition on Patients with Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1320-1328.

Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000493410>

73. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, Carson JL, Cichutek K, De Buck E, Devine D, Fergusson D, Folléa G, French C, Frey KP, Gammon R, Levy JH, Murphy MF, Ozier Y, Pavenski K, So-Osman C, Tiberghien P, Volmink J, Waters JH, Wood EM, Seifried E; ICC PBM Frankfurt 2018 Group. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983-997.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554>

74. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(7):826-834.

Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anae.13840>

75. Butcher A, Richards T, Stanworth SJ, Klein AA. Diagnostic criteria for pre-operative anaemia- time to end sex discrimination. *Anaesthesia*. 2017;72:811-4.

Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anae.13877>

76. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9080829>





X. ANEXOS





Article

Effect of Early Peripheral Parenteral Nutrition Support in an Enhanced Recovery Program for Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Open Trial

Luis Sánchez-Guillén ¹, Leticia Soriano-Irigaray ^{2,*}, Francisco López-Rodríguez-Arias ¹, Xavier Barber ³, Ana Murcia ², M José Alcaide ¹, Verónica Aranz-Ostáriz ¹, Álvaro Soler-Silva ¹, Andrés Navarro-Ruiz ² and Antonio Arroyo ¹

- ¹ Colorectal Unit, Department of General Surgery, Elche University Hospital, Miguel Hernandez University, 03202 Elche, Spain; drsanchezguillen@gmail.com (L.S.-G.); franloarias@hotmail.com (F.L.-R.-A.); mjose_alcaide@hotmail.com (M.J.A.); veronica.aranz@gmail.com (V.A.-O.); soler.medi@gmail.com (Á.S.-S.); arroyocir@hotmail.com (A.A.)
- ² Department of Pharmacy, Elche University Hospital-FISABIO, 03203 Elche, Spain; anamurcialopez@gmail.com (A.M.); navarro_and@gva.es (A.N.-R.)
- ³ Center for Operations Research, Miguel Hernandez University, 03202 Elche, Spain; xbarber@umh.es
- * Correspondence: leticiasorianoirigaray@gmail.com



Citation: Sánchez-Guillén, L.; Soriano-Irigaray, L.; López-Rodríguez-Arias, F.; Barber, X.; Murcia, A.; Alcaide, M.J.; Aranz-Ostáriz, V.; Soler-Silva, Á.; Navarro-Ruiz, A.; Arroyo, A. Effect of Early Peripheral Parenteral Nutrition Support in an Enhanced Recovery Program for Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Open Trial. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3647. <https://doi.org/10.3390/jcm10163647>

Academic Editors: Gianluca Pellino and Hidekazu Suzuki

Received: 26 July 2021
Accepted: 13 August 2021
Published: 18 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Peripheral parenteral nutrition allows repletion of acute nutrient deficiencies and could prevent further nutrition deficits before and after colorectal surgery. A randomized open study was performed to evaluate the effect of perioperative peripheral parenteral nutrition (PPN) support on postoperative morbidity after colorectal cancer surgery within an enhanced recovery program. Methods: Patients were randomized into two groups: peripheral parenteral nutrition (PPN) (with Peri-Olimel N4-E) versus conventional fluid therapy (FT). Ninety-day postoperative complications, laboratory parameters, length of hospital stay, and compliance with the ERAS protocol were assessed. Results: A total of 158 patients were analysed. The overall 90-day complication rate was 38.6% (61 patients), and 24 patients had major complications (Clavien–Dindo III–V) (15.2%). In the multivariate analysis, the intervention (PPN vs. FC) showed a protective effect against postoperative complications ($p = 0.0031$, OR = 0.2 (CI: 0.08–0.87)). Following ordinal regression, PPN and early oral tolerance showed a protective effect, being less likely to develop complications or to move from minor to major complications. In patients with low compliance to ERAS during the first postoperative day, PPN showed a protective effect, preventing 28% of morbidity. Conclusions: Perioperative peripheral parenteral nutrition (PPN) support with Peri-Olimel N4-E in colorectal cancer surgery associated with early oral intake could reduce postoperative complications.

Keywords: colorectal cancer; postoperative complication; morbidity; peripheral parenteral nutrition; enhanced recovery; oral feeding

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is still among the most frequently diagnosed cancers, accounting for 1.14 million new cases in 2020, and surgery continues to be the main pillar of treatment [1]. The multimodal enhanced recovery after surgery (ERAS) programs implemented in the last decade have led to substantial improvements in the care of patients undergoing elective colorectal surgery [2]. Designed to reduce perioperative stress, maintain physiological function postoperatively, and promote faster recovery, the widely accepted protocol includes clear recommendations from preoperative to postoperative management. However, postoperative complications remain common and about a third of patients suffer them, with an impact on the length of the hospital stay, costs, and income associated with increased mortality [3,4].

Perioperative nutritional care is one of the pillars of evidence-based ERAS programs, as patients undergoing oncological surgery present an increased risk of malnutrition. Surgical stress and the consequent increase in energy expenditure, weight loss, eating difficulties, and poor appetite decrease nutritional status. Although it is an underestimated value, 10–20% of patients with CRC are malnourished before surgery. Preoperative malnutrition should be corrected or at least improved preoperatively, as it can reduce infectious complications and improve the immune status of the patient [5,6]. Additionally, postoperative nutritional support is crucial in maintaining nutritional status during the catabolic postoperative period, and ERAS protocols support early postoperative feeding within hours after surgery. It has been demonstrated that early oral feeding can improve tissue healing and shorten the postoperative hospital stay, improving clinical outcomes, readmissions, and costs of care [7–11].

However, nutritional therapy during the postoperative recovery period, especially in older patients, is challenging. Decreased appetites, persistent nausea and vomiting, opioid-induced constipation, postoperative ileus, and lack of education about how to optimize their diet lead many patients to not achieving adequate nutritional requirements during the first postoperative days. Because of that, the use of parenteral nutrition (PN) should be considered, as it allows the repletion of acute nutrient deficiencies and prevents further nutrition deficit development and has demonstrated to be safe and effective. Preoperative PN, even 12 h before surgery, has proven to be valuable in stimulating both protein transcription and translation, reducing autophagy and lysosomal degradation, and augmenting the immune system, promoting lymphocyte proliferation in patients undergoing abdominal surgery, and could be beneficial for all patients [12–15].

Considering the different options for delivering PN, peripheral parenteral nutrition could narrow the nutritional gap in patients before surgery and those recovering after the procedure.

The aim of this study was to evaluate the effect of perioperative peripheral parenteral nutrition (PPN) support in patients undergoing elective CRC surgery versus conventional fluid therapy, improving overall complication rates and shorter stays in the context of an ERAS program.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

A single-centre, open, pragmatic, randomized controlled trial was performed comparing the influence of peripheral parenteral nutrition (PPN) (with Peri-Olimel N4-E) versus conventional fluid therapy (FT) on postoperative complications in colorectal surgery patients. Patients with a diagnosis of colorectal cancer between October 2016 and September 2019 treated in a university hospital (designated a Centre of Excellence in ERAS programs) were selected for inclusion. All patients diagnosed with a colorectal tumour scheduled for surgery with preoperative T1-T3NxM0 were included. Patients at severe nutrition risk by one of the ESPEN guidelines criteria (weight loss > 10–15% within 6 months, BMI < 18.5 kg/m², SGA grade C, or NRS > 5, and preoperative serum albumin < 30 g/L (without evidence of liver or kidney dysfunction)) were excluded [8,16]. Additional exclusion criteria were emergency surgery, an American Society of Anaesthesiologists (ASA) physical status IV, renal failure defined as necessitating haemodialysis, hepatic failure, allergy or sensitivity to egg or soy protein, severe bleeding disorder, congenital abnormality of amino acid metabolism, hyperlipidaemia, and inability to comply with the ERAS protocol.

All eligible patients provided written informed consent before undergoing study-related procedures. The study protocol was registered in the NCT register as NCT03606863 and approved by the Ethics Commission of the Elche University Hospital and performed in accordance with the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013).

2.2. Randomization and Masking

Using online randomization software, patients were randomly assigned (1:1) into two parallel groups: the control group (conventional FT) or the experimental group (PPN with Peri-Olimel N4-E). Randomization was done by an external statistician. The investigators, surgeons, patients, and statisticians were unmasked to the group in which the patient was randomly allocated.

2.3. Procedures

All patients were admitted the day before surgery, and patients were preoperatively prepared with only a low fibre diet for three days before surgery. The ERAS bundles used were based on previously published protocols [2]. All the procedures of our ERAS pathway are described in Figure 1. Furthermore, it was required that the patients receive carbohydrate-rich beverages the day before and 2 h before surgery. The control group received conventional FT the day before surgery. The experimental group was treated with peripheral parenteral nutrition (PPN) Peri-Olimel N4E for 4 days (the day before the scheduled surgery and 3 days after surgery). Both groups received antithrombotic therapy and intravenous tobramycin 300 mg and metronidazole 1.5 g at the time of anaesthetic induction. All patients underwent surgery by colorectal surgeons.

2.3.1. Outcome Measures

The primary endpoint was the incidence of postoperative complications, according to the Clavien–Dindo criteria [17]. Minor complications were defined as Clavien–Dindo grades I–II, and major complications were defined as Clavien–Dindo grades III–V. The following variables were analysed as possible risk factors for postoperative complications: demographic data (age, sex), comorbidities (American Society of Anaesthesiologists (ASA) score, oral anticoagulants, smoking habit, high blood pressure, and diabetes), preoperative nutritional status (serum total protein), surgical details (surgical approach, type of anastomosis, perioperative transfusions), and characteristics of the disease (tumour location and TNM stage). Complications and mortality were evaluated at 90 days after surgery using the Clavien–Dindo score. Pathological details were evaluated (TNM system). Analytical (urea, creatinine, haemoglobin, leukocytes, lymphocytes, procalcitonin, and C-reactive protein) and nutritional (serum total protein, albumin, prealbumin, transferrin, and zinc) variables were determined before intervention and daily postsurgery (for the four days after surgery and the day of hospital discharge).

Our ERAS pathway includes a set of interventions from the ERAS protocol (Figure 1). The data on compliance were obtained during the postoperative hospital stay and, in cases of missing data, by a review of patients' electronic medical charts. Compliance was assessed similarly to Gustafsson et al. [2], including elements before and during the postoperative period. Oral intake and early mobilization were considered crucial interventions for an early diagnosis of postoperative complications during the early postoperative days. Intraoperative ERAS elements and those for whom compliance was nearly 100% were excluded from analysis. A compliance rate $\geq 70\%$ was considered an acceptable level of compliance. Any missing data (written information) about the duration or termination of ERAS interventions were considered noncompliant.

The patients were discharged following the criteria in ERAS, and they were followed for at least 90 days postoperatively. A confidential database was prepared for the collection of data.

2.3.2. Statistical Analysis

The sample size was calculated to compare the incidence of postoperative complications in the control group (patients receiving traditional fluid therapy) versus the intervention group (patients who received early nutritional support with peripheral parenteral nutrition (Peri-Olimel N4-E)). With a confidence level of 95% ($\alpha = 0.05$) and a power of 80% ($\beta = 0.2$) in a bilateral contrast, 170 subjects are required; 85 in the first group and

85 in the second to detect the difference between two proportions as statistically significant, which, for the control group, is expected to be 0.35 and, for the intervention group, is expected to be 0.17, assuming a 10% loss.

	<p>Preoperative counseling and stoma education and marking (if necessary)</p> <p>Anaemia optimization (if necessary)</p>
Hospital admission	<p>Liquids on demand. Nutricia preop two shakes at 16:00 and 20:00</p> <p>Control the vital signs and blood pressure optimization</p> <p>Cleansing enema at 11 p.m</p> <p>Preoperative antithrombotic prophylaxis: Tinzaparine 3500 UI</p> <p>Showering and shaving the surgical area</p>
Day of surgery (preoperative period)	<p>Two shakes of Nutricia preop at 05:00 Remove at 06:30.</p> <p>Cleansing enema at 06:00</p> <p>Antibiotic prophylaxis 30–60 min before the first incision: Metronidazol 1.5 gr + Tobramicina 300 mg.</p> <p>Intraoperative goal-directed fluid therapy and avoidance of hypothermia</p> <p>Intraoperative pneumatic legs compression</p>
Intraoperative period	<p>Minimally invasive surgical access when feasible</p> <p>Avoidance of drainage when possible under surgeon criteria</p> <p>Multimodal analgesia, abdominal wall blockade, epidural catheter in selected cases, and prevention of postoperative nausea and vomiting</p> <p>Avoidance of nasogastric tubes</p>
Day of surgery (postoperative period)	<p>Early oral feeding (meaning 6–8 h after surgery) with water, teas, and other beverages</p> <p>Monitorization of vital signs and diuresis each 8 h. If diuresis is <500 cc in 24 h, notify the doctor on ward</p> <p>Continuous postoperative oxygenation therapy and glycaemic control</p> <p>Respiratory physiotherapy</p> <p>Sit on the couch for at least 2 h</p> <p>Prokinetic drug: Metoclopramide 10 mg i.v/8 h.</p> <p>Analgesia according to anesthesia.</p> <p>Liquid-food diet</p> <p>Control of constants and diuresis per shift. If <500 cc in 24 h, notify the doctor on ward</p> <p>Continuous postoperative oxygenation therapy and glycaemic control</p> <p>Respiratory physiotherapy</p>
Day 1	<p>Sit on the couch for at least 6 h</p> <p>Prokinetic drug: Metoclopramide 10 mg i.v/8 h.</p> <p>Analgesia according to anesthesia. Start analgesia pump at 20:00</p> <p>Thromboprophylaxis: Low molecular weight heparine</p> <p>Intravenous fluid restriction if correct oral tolerance</p> <p>Blood test with C reactive protein and procalcitonine</p> <p>Semi-liquid food diet</p>
Day 2	<p>Remove urinary catheter and oxygenotherapy</p> <p>Precocious walking</p> <p>Remove epidural catheter. If there is adequate pain tolerance, switch to intermittent analgesia.</p> <p>Thromboprophylaxis: Low molecular weight heparine</p> <p>Soft-food diet</p>
Day 3	<p>Evaluate discharge criteria and decision making</p> <p>Walk</p> <p>Change from intravenous medication to oral medication</p> <p>Thromboprophylaxis: Low molecular weight heparine</p> <p>Blood test control with C reactive protein</p> <p>Assessment of possible discharge if the following criteria are met: no surgical complications, no fever, pain controlled with oral analgesia, complete ambulation, correct oral tolerance.</p>
Discharge	<p>Personalized and comprehensive information</p> <p>Thromboprophylaxis for 28 days: Low molecular weight heparine</p> <p>Telephone and/or face-to-face control at 1, 3, and 6 months after discharge</p>

Figure 1. Enhanced recovery program.

Data were collected prospectively, and patients were followed up per protocol with individual case report forms. Continuous variables were reported using the median and interquartile range, while categorical variables were reported using the number of patients and percentage. Differences in the duration of hospitalization between the different groups were analysed with the Kruskal–Wallis test. A univariate analysis was carried out to assess

the association between the study variables (major AF, mortality, and morbidity) and the different independent variables: continuous and categorical variables were analysed using the Mann–Whitney U test and χ^2 tests, respectively. After univariate analysis, we put the variable into a logistic regression model to determine the independent risk factors for a two-level response variable or ordinal logistic regression for categorical ordered response. $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance (two-tailed test). For the multivariate analysis of the response variable, we used two classification methods: (i) logistic regression with a stepwise selection variable method and (ii) regression trees with recursive partitioning for selection variables.

We performed all analyses using R software and the rpart package [18,19].

3. Results

3.1. Pre- and Perioperative Clinical and Laboratory Features

A total of 170 consecutive patients were allocated for the trial, but 12 were excluded from the analysis according to the pre-established criteria. Figure 2 shows the CONSORT flowchart for the study. Thus, 158 patients were analysed, 83 in the peripheral parenteral nutrition group (PPN) versus 75 patients in the conventional fluid therapy group (FT). Baseline characteristics were similar in both groups. The demographic, preoperative, surgical, and pathological data for the entire sample are detailed in Table 1.

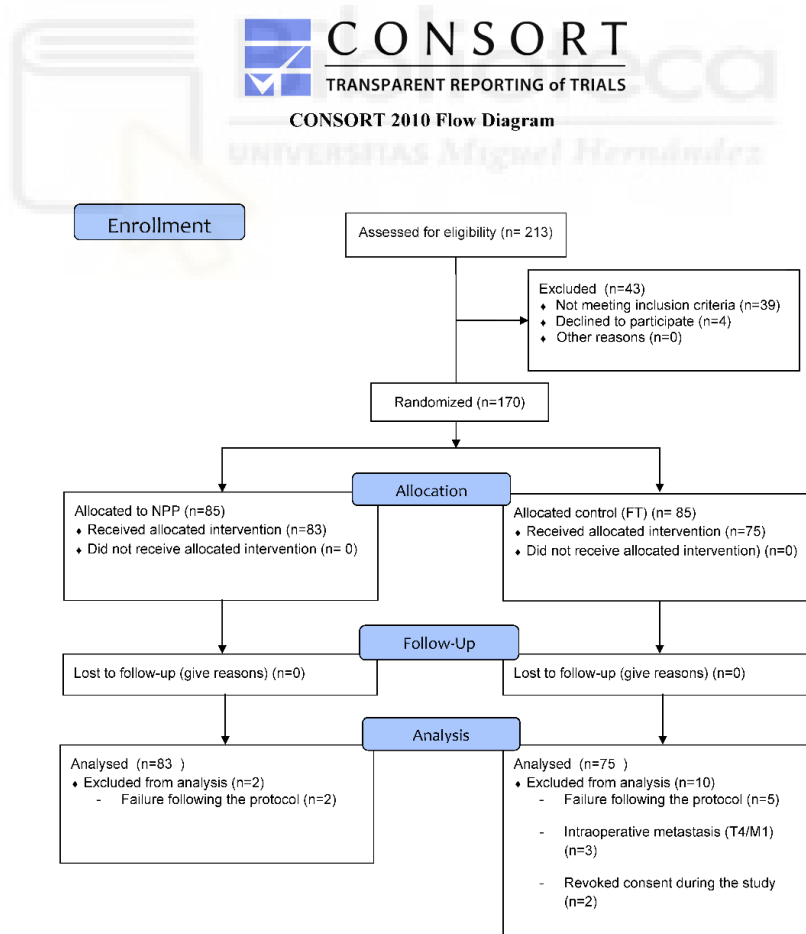


Figure 2. Flowchart of patient in the study.

Table 1. Demographic, preoperative, surgical, and pathological data of study population.

		FT (N = 75) (%)	PPN (N = 83) (%)	TOTAL (N = 158)	p-Value
Age (mean SD)		67.8 (11.6)	71.4 (11.0)	69.7(11.4)	0.049
Sex	Male	46 (47.4)	51 (52.6%)	97 (61.4)	1.000
	Female	29 (47.5)	32 (52.5%)	61 (38.6)	
ASA score	1	10 (71.4)	4 (28.6%)	14 (8.9)	0.139
	2	38 (47.5)	42 (52.5%)	80 (50.6)	
	3	27 (42.2)	37 (57.8)	64 (40.5)	
Surgical approach	Open	9 (52.9)	8 (47.1)	17 (10.8)	0.845
	Laparoscopic	66 (46.8)	75 (53.2)	141 (89.2)	
Type of procedure	Abdominoperineal excision	13 (72.3)	5 (27.7)	18 (11.4)	0.551
	Left hemicolectomy	4 (40)	6 (60%)	10 (6.3)	
	Subtotal colectomy	2 (50)	2 (50%)	4 (2.5)	
	Total colectomy	0 (0)	1 (100)	1 (0.6)	
	Hartmann	1 (50)	1 (50)	2 (1.3)	
	Right hemicolectomy	25 (46.3)	29 (53.7)	54 (34.2)	
	ULAR	2 (50)	2 (50)	4 (2.5)	
	Anterior resection	19 (43.18)	25 (56.82)	44 (27.8)	
Sigmoidectomy		9 (42.85)	12 (57.15)	21 (13.3)	
Stoma	0	53 (44.9)	66 (55.1)	119 (75.4)	0.402
	1	22 (56.5)	17 (43.5)	39 (24.6)	
Type of stoma	Colostomy	16 (64)	9 (36)	25 (15.8)	0.307
	Ileostomy	5 (35.7)	9 (64.3)	14 (8.9)	
Baseline disease	Left colon cancer	6 (42.8)	8 (57.2)	14 (8.9)	0.651
	Right colon cancer	19 (41)	27 (59)	46 (29.1)	
	Transverse colon cancer	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (3.8)	
	Rectal cancer	35 (52.2)	32 (47.8)	67 (42.4)	
	Sigmoid colon cancer	11 (44)	14 (56)	25 (15.8)	
Anastomosis configuration	Side to side	25 (48.1)	27 (51.9)	52 (32.9)	0.280
	End to side	0 (0)	3 (100)	3 (1.9)	
	End to end	36 (43.4)	47 (53.6)	83 (52.5)	
	No anastomosis	14 (70)	6 (30)	20 (12.7)	

ULAR: ultra low anterior resection.

Ninety-seven patients (61.4%) were men and 61 were women, with a median age of 72 years and mainly ASA II (50.6%) and III (40, 5%). All patients underwent scheduled surgery, and the laparoscopic approach was performed in 89.2% of the patients. The most frequent procedures were right hemicolectomy in 54 patients (34.2%) and anterior rectal resection in 44 (27.8%). A stoma was performed in 39 patients (24.6%), of whom 25 underwent a colostomy and 14 underwent an ileostomy. The most frequent type of anastomosis was end-to-end anastomosis in 83 patients (52.5%).

At the time of recruitment, serum total protein, albumin, prealbumin, transferrin, haemoglobin, and zinc and all laboratory parameters were comparable between the two groups, and there were no significant differences between them (Table 2).

Table 2. Values of the parameters analyzed before and after surgery.

	Day	FT (N = 75)	PPN (N = 83)	p-Value
GLUCOSE, mean (SD)	Before surgery	106.798 (28.075)	108.406 (25.622)	0.706
	First day after surgery	118.422 (21.159)	136.079 (36.321)	<0.001
	Third day after surgery	96.641 (18.586)	116.073 (30.522)	<0.001
UREA, mean (SD)	Before surgery	41.199 (17.823)	44.319 (15.473)	0.239
	First day after surgery	31.678 (13.25)	38.243 (15.492)	0.005
	Third day after surgery	34.105 (18.152)	37.944 (20.903)	0.220
CREATININE, mean (SD)	Before surgery	0.836 (0.272)	0.846 (0.255)	0.795
	First day after surgery	0.74 (0.256)	0.777 (0.296)	0.404
	Third day after surgery	0.796 (0.336)	0.774 (0.424)	0.729
TOTAL PROTEINS, mean (SD)	Before surgery	7.108 (0.603)	6.944 (0.648)	0.102
	First day after surgery	5.644 (0.589)	5.522 (0.609)	0.203
	Third day after surgery	5.598 (0.694)	5.528 (0.63)	0.508
ALBUMINE, mean (SD)	Before surgery	4.058 (0.404)	3.956 (0.484)	0.153
	First day after surgery	3.145 (0.394)	3.053 (0.433)	0.168
	Third day after surgery	3.039 (0.493)	2.996 (0.441)	0.554
PREALBUMIN, mean (SD)	Before surgery	22.128 (5.728)	21.236 (5.052)	0.298
	First day after surgery	16.535 (3.669)	16.807 (3.965)	0.655
	Third day after surgery	13.998 (3.919)	14.472 (3.606)	0.429
HEMOGLOBIN, mean (SD)	Before surgery	12.748 (1.639)	12.82 (1.949)	0.802
	First day after surgery	11.221 (1.759)	11.414 (1.819)	0.497
	Third day after surgery	11.168 (1.859)	11.203 (1.647)	0.900
TRANSFERRINE, mean (SD)	Before surgery	257.348 (54.15)	271.33 (65.302)	0.146
	First day after surgery	201.16 (42.743)	214.134 (46.386)	0.069
	Third day after surgery	185.008 (43.717)	192.315 (49.159)	0.325
ZINC, mean (SD)	Before surgery	63.94 (16.692)	64.774 (14.079)	0.733
	First day after surgery	43.074 (10.037)	35.422 (14.203)	<0.001
	Third day after surgery	59.705 (15.865)	48.058 (16.313)	<0.001
WBC, mean (SD)	Before surgery	6.039 (2.322)	6.189 (2.125)	0.673
	First day after surgery	9.22 (2.94)	10.964 (3.692)	0.001
	Third day after surgery	7.152 (2.893)	7.498 (2.567)	0.426
% NEUTROPHILS, mean (SD)	Before surgery	64.514 (8.692)	63.887 (9.46)	0.665
	First day after surgery	80.241 (5.627)	81.135 (6.161)	0.342
	Third day after surgery	74.029 (9.402)	72.927 (8.522)	0.439
LYMPHOCYTES, mean (SD)	Before surgery	22.91 (7.928)	23.366 (8.923)	0.734
	First day after surgery	11.634 (4.513)	10.876 (5.381)	0.340
	Third day after surgery	14.857 (7.235)	15.487 (7.135)	0.581
PLATELETS, mean (SD)	Before surgery	230.802 (117.353)	230.108 (72.006)	0.964
	First day after surgery	215.17 (102.572)	212.811 (66.995)	0.863
	Third day after surgery	213.432 (97.272)	203.345 (73.989)	0.461
FIBRINOGEN, mean (SD)	Before surgery	412.79 (120.087)	379.33 (115.917)	0.076
	First day after surgery	445.295 (119.332)	440.461 (114.263)	0.794
	Third day after surgery	642.406 (181.08)	654.873 (203.599)	0.685
RCP, mean (SD)	Before surgery	14.71 (29.005)	11.017 (22.532)	0.369
	First day after surgery	60.982 (37.77)	63.545 (45.955)	0.703
	Third day after surgery	114.501 (95.885)	95.086 (67.622)	0.140
PROCALCITONINE, mean (SD)	Before surgery	0.634 (3.664)	0.164 (0.129)	0.245
	First day after surgery	0.545 (1.054)	0.963 (1.687)	0.066
	Third day after surgery	1.631 (3.636)	1.751 (7.424)	0.899

WBC: white blood cells, RCP: reactive C protein.

3.2. Postoperative Changes in Laboratory Parameters

Postoperative changes in laboratory parameters were also comparable between the two groups (Table 2). For both groups, the postoperative serum total protein, albumin, pre-albumin, transferrin, haemoglobin, and zinc levels were substantially decreased compared with the preoperative levels. However, there were no significant differences between the groups, and only glucose was higher in the PPN group (118.422 in FT vs. 136.079 in PPN on the first day after surgery ($p < 0.001$), and 96.641 in FT vs. 116.073 in PPN on the third day after surgery ($p < 0.001$)).

3.3. Postoperative Complications and Mortality

The median compliance with the measures programmed in the protocol and within the multimodal rehabilitation programs during the preoperative and intraoperative period was 98.6%.

The overall morbidity rate was 38.6% (61 patients), including any deviation in the postoperative course. Thirty-seven patients (23.4%) suffered minor complications (Clavien–Dindo I–II), and 24 patients suffered major complications (Clavien–Dindo III–V) (15.2%). The most frequent complications were anastomosis-related complications (17.7%) followed by surgical site infections (SSIs) (12.6%). Major anastomotic leak was diagnosed in 18 patients (11.4%). The mortality rate was 1.3% (two patients). The median postoperative hospital stay was 6 days (25th–75th percentile: 5–8 days) for the entire group and was lower in the PPN group (6 days (5–8) vs. 7 days (5–9) in the FT group) ($p = 0.19$) (Table 3).

Table 3. Postoperative morbidity details for the whole group of patients.

	FT N = 75 (%)	PPN N = 83 (%)	p-Value
Postoperative complications	33 (0.44)	28 (33.7)	0.186
Major complications (C–D III–V)	14 (18.7)	10 (12)	0.001
Minor complications (C–D I–II)	19 (25.3)	18 (21.7)	0.001
Anastomotic leak	15 (20)	13 (15.6)	0.062
Major leak	12 (16)	6 (7.2)	0.001
Minor leak	3 (4)	7 (8.4)	0.001
Postoperative ileus	12 (16)	13 (15.7)	0.954
Surgical site infections (SSI)	11 (14.6)	9 (10.8)	0.47
Other complications	7 (9.3)	5 (6)	0.433
Length of hospital stay (LOS)	7 (5–9)	6 (5–8)	0.19

PPN: parenteral peripheral nutrition, FT: fluid therapy, C–D: Clavien–Dindo. Chi-Square was used for determined the association of variables under study (bilateral significance).

The variables associated with morbidity in the univariate analysis are expressed in Table 4. In the univariate analysis, first day mobilization, first day tolerance for oral feeding, and type of oral feeding on the third postoperative day were related to postoperative morbidity. In the multivariate analysis, the intervention (PPN vs. FC) showed a protective effect against postoperative complications ($p = 0.0031$, OR = 0.2 (CI: 0.08–0.87)), with an 80% lower risk of complications in the group that received PPN.

Following ordinal regression, the risk of postoperative morbidity was established in levels (no complications, minor complications, or major complications). The OR for PPN showed a protective effect, being 73% less likely to develop complications or to move from minor to major complications if the patients received PPN versus the group receiving FT. Additionally, patients with early oral tolerance also were 78% less likely to develop complications or move from minor to major complications (Table 5).

Table 4. Association of categorical variables related to the patient, the surgery, and the tumor with morbidity at univariate analysis (χ^2 test) and evaluation of independent risk factors for morbidity by multivariate analysis (logistic regression) with a Wald test for global variable significance.

Variables		Patients without Complications N = 97 (61.39) (%)	Patients with Any Complications N = 61 (38.61) (%)	p-Value ¹	Odds Ratio ²	95 % CI ²	p-Value ²
Age	<65	36 (37.1)	19 (31.1)	0.7133	1	(0.1, 1.64)	0.4262
	65–75	25 (25.8)	16 (26.2)		0.43		
	>75	36 (37.1)	26 (42.6)		0.77		
Gender	Male	62 (63.9)	35 (57.4)	0.5129	1	(0.53, 4.16)	0.4441
	Female	35 (36.1)	26 (42.6)		1.49		
ASA score	I-ii	58 (59.8)	36 (59)	0.6188	1	(0.25, 2.58)	0.736
	Iii	39 (40.2)	25 (41)		0.82		
	No	42 (43.3)	33 (54.1)		1		
PPN	Yes	55 (56.7)	28 (45.9)	0.2461	0.2	(0.06, 0.59)	0.0031
	Open	7 (7.2)	10 (16.4)		1		
Surgical approach	Laparoscopy	90 (92.8)	51 (83.6)	0.1215	0.76	(0.15, 3.9)	0.7451
	Stoma	79 (81.5)	40 (65.6)		0.016		
1st day mobilization	No	16 (16.5)	25 (41)	<0.001	1.39	(0.3, 7.37)	0.678
	Yes	81 (83.5)	36 (59)		1		
	No	7 (7.2)	20 (32.8)		1		
1st day tolerance	Yes	90 (92.8)	41 (67.2)	<0.001	0.24	(0.04, 1.28)	0.0950
	Clear liquid/ Full liquid diet	72 (74.2)	42 (68.9)		0.5813		
2nd day diet	Pureed food/ soft food diet	25 (25.8)	19 (31.1)	0.0486	1	(0.3, 2.83)	0.8575
	Clear liquid/ full liquid diet	24 (24.7)	25 (41)		1		
	Pureed food/ soft food diet	73 (75.3)	36 (59)		0.9		

¹ univariate analysis; ² multivariate analysis. ASA: American Society of Anesthesiology, PPN: peripheral parenteral nutrition.

Table 5. Multivariate ordinal logistic regression for complication response variable taking account the order for non-complication vs. minor vs. major complications. Proportional odds ratios are shown.

Variables	OR (95% CI)	
Age	<65	1
	65–75	0.51 (0.13–1.8)
	>75	1.15 (0.32–4.11)
Gender	Male	1
	Female	1.92 (0.75–4.92)
ASA score	I-II	1
	III	0.63 (0.20–1.86)
PPN	No	1
	YES	0.27 (0.09–0.72)
Surgical approach	Open	1
	Laparoscopy	0.66 (0.17–2.57)
1st day mobilization	No	1
	Yes	1.14 (0.29–4.82)
1st day tolerance	No	1
	Yes	0.22 (0.05–0.98)
3rd day diet	Clear liquid/Full liquid diet	1
	Pureed food/Soft food diet	1.17 (0.43–3.38)

OR: odds ratio, ASA: American Society of Anesthesiology, PPN: peripheral parenteral nutrition.

Through decision trees, the risk of complications according to the degree of compliance with the ERAS programs during the first postoperative day was established. Patients with no tolerance to oral feeding on the first postoperative day showed a 73% higher risk of

postoperative complications. If early postoperative mobilization was not achieved, the risk of postoperative complications increased by 50%. In these cases, with poor compliance during the first postoperative day, PPN showed a protective effect, preventing 28% of postoperative complications (Figure 3).

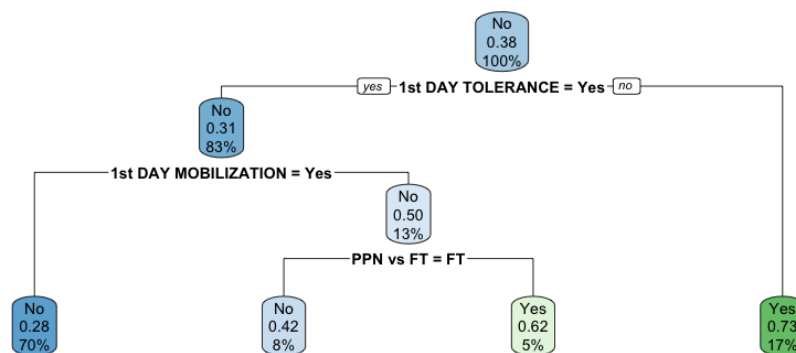


Figure 3. Recursive partition decision tree using Complication “Yes-No” as a response variable with Categorical Variables Related to the Patient. Green color complication and Blue color Non-complication. The left branches represent the subjects who complain about the categorical variable level presented, the right branches represent non-compliance of the categorical level presente in the partition.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first trial that shows that PPN supplementation and early compliance with ERAS programs can reduce postoperative morbidity. Patients receiving PPN had a lower risk of complications than those who received conventional FT, and PPN decreased the chance of worsening complications or developing major postoperative complications by 73%. Compliance with ERAS bundles has a summative impact, decreasing complications, and PPN has shown a protective effect for patients who cannot truly fulfill ERAS protocols because of any deviation in the postoperative course.

The role of peripheral parenteral nutrition in malnourished patients or patients who cannot tolerate oral or enteral nutrition is proven; however, the role of peripheral parenteral nutrition in well-nourished patients who are undergoing colorectal surgery has not yet been investigated. Several recent studies have evaluated the incidence of real malnutrition in well-nourished preoperative patients. Dolan et al. showed that, in patients undergoing CRC surgery, the incidence of sarcopenia is much higher than that described and treated preoperatively and could reach up to 50% [20]. In these patients, intensive perioperative nutrition therapy should be established, especially in fragile and elderly patients [21]. It is thus necessary to improve the nutritional status of these patients with short-term nutritional supplementation. PN provides an adequate and reliable amount of macronutrients and micronutrients, and the intravenous route of administration of nutrients may also allow for rapid improvement in nitrogen balance, increased muscle mass, faster recovery from surgery, improved immune function, and a decrease in the number of general and infectious complications [22]. Low preoperative serum levels of total proteins, albumin, prealbumin, or transferrin have been associated with increased surgical infections, increased morbidity and mortality, and increased hospital stay [23–25]. Fasting, reduced protein–calorie intake, and increased catabolic activity triggered by the stress of surgery are reflected in the decrease in analytical parameters such as urea and serum proteins. This decrease seems to be directly related to the degree of surgical stress to which the patient is subjected [26,27]. In our study, we only observed differences in glucose, urea, and zinc postoperative laboratory parameters between the PPN and FT groups in the short-term follow-up. As expected, we did not see differences in total protein and/or serum albumin levels. As serum proteins have a short half-life, they cannot be used to

predict changes in the nutritional status of patients in the short term after an intervention, as shown by Rinniella et al. [28]. Peri-Olimel N4-E is a PN emulsion for perfusion by the peripheral route and is composed of amino acids, lipids, and glucose, which can complement enteral and oral nutrition, until the patient has a normal tolerance and is able to reach the minimum daily requirements orally. The osmolarity of the admixture was 750 mOsm/l, which allowed its administration through a peripheral vein. Appropriate osmolarity reduces the risk of peripheral venous thrombophlebitis [29]. It also includes electrolytes (sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate) and can be added to a mixture of trace elements and vitamins. The lipid emulsion is based on olive oil, having a high oleic acid content, which could better preserve the immune response of the patient, decrease oxidative stress, and reduce inflammation, thus improving the healing process, the rate of postoperative infection, and the recovery of the patient [30]. Our results showed an important reduction in all complications, including both major and minor complications. These data suggest that early PPN may modulate the immune response to surgery and sustained postoperative immunosuppression and lead to reduced infectious complications. It is generally believed that major surgery is accompanied by increased catabolism and sustained postoperative immunosuppression, which potentially increases the risk for infectious complications, particularly in patients undergoing surgery for cancer [31]. Similarly, Williams et al. recently observed reduced postoperative major and minor complications with early oral nutritional supplementation (infectious complications ($p < 0.03$), pneumonia ($p < 0.04$), ICU admissions ($p < 0.04$), and gastrointestinal complications ($p < 0.05$) [11].

The importance of maintaining caloric–protein intake leading to better compliance with the ERAS protocol bundles was shown by a significant reduction in the risk of complications. In fact, the consumption of 60% or more of the protein needs during the first 3 postoperative days has been associated with a shorter hospital stay [32]. ERAS programs aim to reduce metabolic stress caused by surgical trauma while supporting early recovery of the patient. They are based on the fulfilment of different bundles (a package of four or five measures aimed at preventing an adverse event) at different moments of the operative process with a demonstrated effectiveness [33,34]. The optimization of nutritional status is an integral component of these programs, included in the bundles for the preoperative period (maintaining carbohydrate-loaded intake up to 2 h before surgery), intraoperative period (optimization of the infusion of fluids), and the postoperative period (early restart of oral nutrition). However, other bundles (minimally invasive surgery, early mobilization, removing all drains early, and so on) also have a summative effect when applied synergistically to obtain significantly better results than when implemented in isolation [35]. Early oral nutrition, especially within 24 h of surgery, improved the results of patients undergoing colorectal surgery with a statistically significant reduction in the length of hospital stay and in the risk of total postoperative complications, and should be proposed as the initial route for postoperative nutrition [7,11]. However, some patients deviate from the normal postoperative course and cannot follow ERAS protocols for various reasons. It is in these patients where we find the current challenge, as they cannot be nourished orally during the first postoperative days. In these patients who cannot tolerate oral feeding as established by the ERAS protocols, PPN has been shown to be a good alternative. The present results show how adding parenteral nutritional support during the immediate postoperative period together with oral feeding can reduce the risk of any kind of postoperative complication (minor and major complications). The rate of major complications and the risk of going from minor to major complications is lower in patients with NPP. Therefore, once the patients have been operated on, postoperative nutritional support should be considered, especially when it is difficult to predict postoperative oral intake. In this study, compliance with ERAS protocols during the early postoperative period allowed us to determine the risk of postoperative complications. Through decision trees, we can establish, during the first postoperative day, the risk of complications according to the degree of compliance with the ERAS programs and adding PPN, also decreasing the risk of postoperative morbidity. This could be an important support and a viable decision-

making system for increasing patient protection during the early postoperative days. It is also true that some of the most significant concerns about preoperative PN are catheter-related complications and PN-related complications. However, these complications are not common (overall catheter-related infection occurred in 0–10.7% of patients receiving preoperative PN, pneumothorax in 0–6.7% of patients, phlebitis in 0–1.8%, air embolus 0–1.6%, and thrombosis 0–0.5%) and they were relatively easy to detect and to treat. Appropriate catheter care is a measure to prevent infectious complications [36].

To the best of our knowledge, this study represents the largest randomized study analysing the perioperative effect of PPN in colorectal cancer published thus far. Even if limited by the fact of having been performed in a single centre and including all type of colorectal procedures, the study has strengths. Both groups were comparable, and nutritional supplementation was standardized. Performed in a referral hospital with a dedicated colorectal unit with excellence in ERAS programs and a close follow-up of patients, it offers a real picture of the outcome of ERAS compliance. We included all consecutive patients with colorectal cancer who fulfilled the inclusion criteria, thereby removing bias. In addition, risk factors for complications were evaluated, and confounding factors were removed by means of multivariable regression analysis. Clavien–Dindo scores have the advantage of being able to homogenize patients based on the severity of the complications developed. However, some differences about the type of complications are lost. Although this was a randomized study, we cannot identify the type of complications prevented, which allows to identify that the risk of developing some complication as well as major complications (Clavien–Dindo III–V) (those that require a new interventional procedure or that can be life-threatening and, therefore, the most potentially dangerous) is reduced. Further studies will be necessary to determine in which of these complications this therapy is most useful. Furthermore, this study provides decision trees representing a valuable tool for the early decision-making process evaluating ERAS compliance easily, allowing the addition of PPN in patients with a significant reduction in postoperative complications.

5. Conclusions

This randomized open trial demonstrates the benefits of proving early perioperative PPN in patients undergoing colorectal surgery. This is the first trial that shows that PPN supplementation and early compliance with ERAS programs can reduce postoperative morbidity. Patients receiving PPN had a lower risk of complications than those who received conventional FT, and PPN decreased the chance of worsening postoperative complications or developing major complications. It also revealed the importance of postoperative compliance with ERAS bundles during the first postoperative days. For patients who cannot truly fulfil ERAS protocols because of any deviation of the postoperative course, PPN has shown a protective effect on postoperative complications, defining a clear pathway that can help in these challenging patients.

Author Contributions: Conceptualization, L.S.-G., A.A., L.S.-I., F.L.-R.-A., A.M. and A.N.-R.; Formal analysis, L.S.-G., F.L.-R.-A., Á.S.-S., X.B. and A.A.; Investigation L.S.-G., A.A., L.S.-I., F.L.-R.-A.; Methodology, L.S.-G., A.A., L.S.-I., F.L.-R.-A., Á.S.-S., A.M., A.N.-R. and X.B.; Writing—Original draft preparation, L.S.-G., L.S.-I., F.L.-R.-A., V.A.-O., Á.S.-S. and A.A.; Writing—review and editing L.S.-G., L.S.-I., F.L.-R.-A., V.A.-O., M.J.A., A.M., A.N.-R., X.B. and A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by an investigator-initiated grant from Baxter SL (Spain) to Antonio Arroyo via FISABIO (Foundation for the Promotion of Healthcare and Biomedical Research of the Autonomous Community of Valencia) in Hospital de Elche (Alicante). The sponsor (Baxter) did not participate in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. Only the authors and investigators at Hospital de Elche participated in design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Elche University General Hospital (protocol registered in the NCT register as NCT03606863).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.








References

- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gustafsson, U.O.; Scott, M.J.; Hubner, M.; Nygren, J.; Demartines, N.; Francis, N.; Rockall, T.A.; Young-Fadok, T.M.; Hill, A.G.; Soop, M.; et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018. *World J. Surg.* **2019**, *43*, 659–695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sánchez-Guillén, L.; Frasson, M.; Pellino, G.; Fornés-Ferrer, V.; Ramos, J.L.; Flor-Lorente, B.; García-Granero, Á.; Sierra, I.B.; Jiménez-Gómez, L.M.; Moya-Martínez, A.; et al. Nomograms for morbidity and mortality after oncologic colon resection in the enhanced recovery era: Results from a multicentric prospective national study. *Int. J. Color. Dis.* **2020**, *35*, 2227–2238. [[CrossRef](#)]
- Damle, R.N.; Alavi, K. Risk factors for 30-d readmission after colorectal surgery: A systematic review. *J. Surg. Res.* **2015**, *200*, 200–207. [[CrossRef](#)]
- Van der Kroft, G.; Bours, M.; Janssen-Heijnen, M.; van Berlo, C.; Konsten, J. Value of sarcopenia assessed by computed tomography for the prediction of postoperative morbidity following oncological colorectal resection: A comparison with the malnutrition screening tool. *Clin. Nutr. ESPEN* **2018**, *24*, 114–119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kuppinger, D.; Hartl, W.H.; Bertok, M.; Hoffmann, J.M.; Cederbaum, J.; Küchenhoff, H.; Jauch, K.; Rittler, P. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *BJS* **2012**, *99*, 728–737. [[CrossRef](#)]
- Herbert, G.; Perry, R.; Andersen, H.K.; Atkinson, C.; Penfold, C.; Lewis, S.J.; Ness, A.; Thomas, S. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *2019*, CD004080. [[CrossRef](#)]
- Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 623–650. [[CrossRef](#)]
- Willcutts, K.F.; Chung, M.C.; Erenberg, C.L.; Finn, K.L.; Schirmer, B.D.; Byham-Gray, L.D. Early Oral Feeding as Compared With Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery. *Ann. Surg.* **2016**, *264*, 54–63. [[CrossRef](#)]
- Bliss, L.A.; Maguire, L.H.; Chau, Z.; Yang, C.J.; Nagle, D.A.; Chan, A.T.; Tseng, J.F. Readmission after resections of the colon and rectum: Predictors of a costly and common outcome. *Dis. Colon. Rectum.* **2015**, *58*, 1164–1173. [[CrossRef](#)]
- Williams, D.G.A.; Ohnuma, T.; Krishnamoorthy, V.; Raghunathan, K.; Sulo, S.; Cassady, B.A.; Hegazi, R.; Wischmeyer, P.E. Impact of early postoperative oral nutritional supplement utilization on clinical outcomes in colorectal surgery. *Perioper. Med.* **2020**, *9*, 29. [[CrossRef](#)]
- Ooi, S.-E.; Chen, G.-W.; Chou, C.-T. Adequate nourishment through total parenteral nutrition treatment may augment immune function in patients with colon cancer. *Arch. Med Res.* **2004**, *35*, 289–293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Celaya Pérez, S.; Navarro, M.; Román, A.; Salinas, J.C.; Larrad, L.; Lasierra, M.P.; Lozano Mantecón, R. Efecto de la nutrición parenteral preoperatoria en la capacidad de respuesta inmune en pacientes desnutridos. (Nutrición parenteral preoperatoria e inmunidad) [The effect of preoperative parenteral nutrition on the capacity of the immune response in malnourished patients (preoperative parenteral nutrition and immunity)]. *Nutr. Hosp.* **1989**, *4*, 145–148. (In Spanish)
- Iresjö, B.-M.; Engström, C.; Lundholm, K. Preoperative overnight parenteral nutrition (TPN) improves skeletal muscle protein metabolism indicated by microarray algorithm analyses in a randomized trial. *Physiol. Rep.* **2016**, *4*, e12789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Iresjö, B.; Engström, C.; Smedh, U.; Lundholm, K. Overnight Steady-State Infusions of Parenteral Nutrition on Myosin Heavy Chain Transcripts in Rectus Abdominis Muscle Related to Amino Acid Transporters, Insulin-like Growth Factor 1, and Blood Amino Acids in Patients Aimed at Major Surgery. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2019**, *43*, 497–507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Braga, M.; Ljungqvist, O.; Soeters, P.; Fearon, K.; Weimann, A.; Bozzetti, F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin. Nutr.* **2009**, *28*, 378–386. [[CrossRef](#)]
- Clavien, P.A.; Barkun, J.; De Oliveira, M.L.; Vauthey, J.N.; Dindo, D.; Schulick, R.D.; De Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 187–196. [[CrossRef](#)]
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.
- Therneau, T.; Atkinson, B. rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. R Package Version 4.1-15. Available online: <https://cran.r-project.org/package=rpart> (accessed on 12 February 2021).

20. Dolan, R.D.; Almasaudi, A.S.; Dieu, L.B.; Horgan, P.G.; McSorley, S.T.; McMillan, D.C. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J. Cachex Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 111–122. [CrossRef]
21. Ziętarska, M.; Krawczyk-Lipiec, J.; Kraj, L.; Zaucha, R.; Małgorzewicz, S. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients qualified to systemic treatment. *Współczesna Onkol.* **2017**, *2*, 157–161. [CrossRef]
22. Lakananurak, N.; Gramlich, L. The Role of Preoperative Parenteral Nutrition. *Nutrients* **2020**, *12*, 1320. [CrossRef]
23. Zhou, J.; Hiki, N.; Mine, S.; Kumagai, K.; Ida, S.; Jiang, X.; Nunobe, S.; Ohashi, M.; Sano, T.; Yamaguchi, T. Role of Prealbumin as a Powerful and Simple Index for Predicting Postoperative Complications After Gastric Cancer Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **2016**, *24*, 510–517. [CrossRef] [PubMed]
24. Haskins, I.N.; Baginsky, M.; Amdur, R.L.; Agarwal, S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 1333–1338. [CrossRef] [PubMed]
25. Junqueira, J.C.D.S.; Soares, E.C.; Filho, H.R.C.; Hoehr, N.F.; Magro, D.O.; Ueno, M. Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. *Nutrients* **2003**, *19*, 321–326. [CrossRef]
26. Critselis, E.; Panagiotakos, D.B.; Machairas, A.; Zampelas, A.; Critselis, A.N.; Polychronopoulos, E. Risk and predictive factors of hypoalbuminemia in cancer patients following extensive abdominal surgery despite total parenteral nutritional support. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2011**, *63*, 208–215. [CrossRef]
27. Critselis, E.; Panagiotakos, D.B.; Machairas, A.; Zampelas, A.; Critselis, A.N.; Polychronopoulos, E. Postoperative Hypoproteinaemia in Cancer Patients Following Extensive Abdominal Surgery Despite Parenteral Nutritional Support. *Nutr. Cancer* **2011**, *63*, 1021–1028. [CrossRef]
28. Rinninella, E.; Cintoni, M.; Raoul, P.; Pozzo, C.; Strippoli, A.; Bria, E.; Tortora, G.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN* **2020**, *38*, 28–42. [CrossRef]
29. Lucia, P.E.O.; Lilliana, V.V.M. Protocolo para el manejo de nutrición parenteral periférica lista para usar en paciente quirúrgico. *Nutr. Hosp.* **2015**, *31*, 1003–1011. [CrossRef]
30. Cai, W.; Calder, P.C.; Cury-Boaventura, M.F.; De Waele, E.; Jakubowski, J.; Zaloga, G. Biological and Clinical Aspects of an Olive Oil-Based Lipid Emulsion—A Review. *Nutrients* **2018**, *10*, 776. [CrossRef]
31. Dąbrowska, A.M.; Słotwiński, R. The immune response to surgery and infection. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2014**, *39*, 532–537. [CrossRef] [PubMed]
32. Yeung, S.E.; Hilkewich, L.; Gillis, C.; Heine, J.A.; Fenton, T.R. Protein intakes are associated with reduced length of stay: A comparison between Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *106*, 44–51. [CrossRef]
33. IHI. What Is a Bundle? Disponible en. Available online: <http://www.ihl.org/resources/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx> (accessed on 30 March 2021).
34. Dean, H.; King, E.; Gane, D.; Hocking, D.; Rogers, J.; Pullyblank, A. Introduction of a care bundle effectively and sustainably reduces patient-reported surgical site infection in patients undergoing colorectal surgery. *J. Hosp. Infect.* **2020**, *105*, 156–161. [CrossRef] [PubMed]
35. Tejedor, P.; Ayora, S.G.; López, M.O.; Arellano, M.L.; Guadalajara, H.; García-Olmo, D.; Pastor, C. Implementation barriers for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in rectal cancer surgery: A comparative analysis of compliance with colon cancer surgeries. *Updates Surg.* **2021**, 1–8. [CrossRef]
36. Burden, S.; Billson, H.A.; Lal, S.; Owen, K.A.; Muneer, A. Perioperative nutrition for the treatment of bladder cancer by radical cystectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *5*, CD010127. [CrossRef] [PubMed]

Article

Assessment of Body Composition as an Indicator of Early Peripheral Parenteral Nutrition Therapy in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery in an Enhanced Recovery Program

Francisco López-Rodríguez-Arias ¹, Luis Sánchez-Guillén ^{1,*}, Cristina Lillo-García ¹,
Verónica Aranaz-Ostáriz ¹, M José Alcaide ¹, Álvaro Soler-Silva ¹, Leticia Soriano-Irigaray ², Xavier Barber ³
and Antonio Arroyo ¹

- ¹ Colorectal Unit, Department of General Surgery, Elche University Hospital, Miguel Hernandez University, 03202 Elche, Spain; franloarias@hotmail.com (F.L.-R.-A.); cristina.lillo93@gmail.com (C.L.-G.); veronica.aranaz@gmail.com (V.A.-O.); mjose_alcaide@hotmail.com (M.J.A.); soler.medi@gmail.com (Á.S.-S.); arroyocir@hotmail.com (A.A.)
- ² Department of Pharmacy, Elche University Hospital-FISABIO, 03202 Elche, Spain; leticiasorianoirigaray@gmail.com
- ³ Center for Operations Research, Miguel Hernandez University, 03202 Elche, Spain; xbarber@umh.es
- * Correspondence: drsanchezguillen@gmail.com; Tel.: +69-5051395



Citation: López-Rodríguez-Arias, F.; Sánchez-Guillén, L.; Lillo-García, C.; Aranaz-Ostáriz, V.; Alcaide, M.J.; Soler-Silva, Á.; Soriano-Irigaray, L.; Barber, X.; Arroyo, A. Assessment of Body Composition as an Indicator of Early Peripheral Parenteral Nutrition Therapy in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery in an Enhanced Recovery Program. *Nutrients* **2021**, *13*, 3245. <https://doi.org/10.3390/nu13093245>

Academic Editor: Roland N. Dickerson

Received: 20 August 2021

Accepted: 10 September 2021

Published: 18 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: A poor body composition (BC) has been identified as a risk factor for patients with colorectal cancer (CRC). This study was performed to assess the effect of early peripheral parenteral nutrition (PPN) on BC in patients undergoing CCR surgery within an enhanced recovery program. Methods: Patients with normal nutritional status were prospectively included between October 2016 and September 2019, randomized into two groups (PPN with periOlimel N4-E versus conventional fluid therapy) and subsequently classified according to their preoperative CT scan into high- or low-risk BC groups. Postoperative complications and length of hospital stay (LOS) were assessed. Results: Of the 156 patients analyzed, 88 patients (56.4%) were classified as having high-risk BC according to CT measurements. PPN led to a 15.4% reduction in postoperative complications in high-risk vs. 1.7% in low-risk BC patients. In the multivariate analysis, high-risk BC was related to an OR (95% CI) of 2 ($p = 0.044$) of presenting complications and of 1.9 ($p = 0.066$) for major complications, and was associated with an increase in LOS of 3.6 days ($p = 0.039$). Conclusions: The measurement of patients' BC can allow for the identification of target patients where PPN has been proven to be an effective tool to improve postoperative outcomes.

Keywords: peripheral parenteral nutrition; colorectal cancer; body composition; postoperative complications; ERAS

1. Introduction

In the past, body mass index (BMI) has been traditionally used as an indicator of malnutrition and prognosis. However, in recent years, the number of obese patients has increased, pointing to limitations in BMI as a nutritional risk and prognosis indicator [1].

Body composition, measured by computed tomography (CT), is easily identifiable next to the L3 vertebra level, and allows for calculation of the skeletal muscle index (SMI). It has been used in recent studies to evaluate the relationship between skeletal muscle mass and postoperative outcomes. Low SMI has been identified as a predictor of a poor outcome for patients with operable CRC in terms of both short- and long-term clinical outcomes [2–4]. The importance of body composition has been reflected by it being included in the diagnosis of malnutrition by the GLIM criteria [5].

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide. Surgery is one of the fundamental curative treatments for CRC [6,7]. However, despite advances in perioperative medicine that improve survival,

such as multimodal or fast-track rehabilitation programs based on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines, it is still associated with high rates of mortality and postoperative complications. One of the main factors involved in ERAS programs is the nutritional status assessment of patients with cancer [8].

Early postoperative nutrition after lower gastrointestinal surgery may lead to reduced postoperative complications, but additional studies are needed [9]. A growing number of studies have evaluated the effect of nutritional support on clinical and nutritional outcomes. However, how the different types of nutritional interventions impact nutritional status in different settings is still being debated.

PeriOlimel N4-E is a peripheral parenteral nutrition comprised of lipids, glucose and amino acids that can be used as a substitute for or as a complement to enteral nutrition. It is high in oleic acid, which could better preserve the patient's immune response, decrease oxidative stress, and reduce inflammation. This can improve the inflammatory response and reduce tissue degradation, preventing significant weight loss, alterations in body composition, and decreased functional capacity [10].

There are no previous studies that have analyzed the effect of perioperative supplementation with peripheral parenteral nutrition (PPN) during the first postoperative days (when nutritional input is not complete) on postoperative outcomes in CRC patients with a poor body composition.

The aim of this study was to evaluate whether early postoperative supplementation with periOlimel N4-E versus conventional fluid therapy (FT) improves postoperative outcomes and LOS according to the body composition measured by the Skeletal Muscle Index in patients with CRC within an ERAS program.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The present study is a sub-analysis of a procedure-targeted cohort of patients obtained from a randomized clinical trial of superiority conducted from October 2016 to September 2019. It compares the influence of PPN with PeriOlimel N4-E vs. conventional FT depending on body composition according to the SMI on postoperative complications of colorectal surgery patients [11].

The inclusion criteria were as follows: individuals aged ≥ 18 years and a diagnosis of colorectal cancer with preoperative staging T1-T3NxM0.

The exclusion criteria were patients at severe nutritional risk via one of the ESPEN guidelines criteria (weight loss >10 – 15% within 6 months, BMI < 18.5 kg/m², SGA grade C or NRS > 5 , and preoperative serum albumin < 30 g/L without evidence of liver or kidney dysfunction) [12,13], intraoperative diagnosis of carcinomatosis, metastasis, and locally advanced (T4) or unresectable tumors. Other exclusion criteria included the need for emergency surgery, an American Society of Anaesthesiologists (ASA) physical status IV, renal failure defined via hemodialysis, hepatic failure, allergy or sensitivity to egg or soy protein, severe bleeding disorder, congenital abnormality of amino acid metabolism hyperlipidemia, not accepting or not being able to comply with the ERAS protocol, or the absence of a CT scan one month prior to surgery.

The study was approved by the Hospital General Universitario de Elche Ethics Committee. The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and local legislation. All patients were informed about the study, invited to participate and signed an informed consent statement before starting the study. This study has been registered in the NCT register as NCT03606863.

2.2. Randomization

Patients were assigned (1:1) with double-blind randomization to receive traditional fluid therapy (control group) versus peripheral nutrition with Peri-Olimel N4-E (PPN group) using online randomization software.

2.3. Study Protocol

All patients underwent perioperative management following the current indications of the ERAS protocols [8]. Patients were preoperatively prepared at home with a low-fiber diet three days before surgery and admitted to the hospital the day before the surgery.

Antibiotic prophylaxis was administered following the policy of our center; in addition, patients received drinks rich in carbohydrates with dextromaltose a day before the surgery and on the morning of the surgery.

In the intervention group, PPN with Peri-Olimel N4-E was started one day prior to colorectal resection and continued for 3 days postoperatively. In the control group, standard FT was administered postoperatively and removed when the patient began to tolerate oral feeds.

All patients underwent surgery performed by surgeons from the coloproctology unit, giving priority to laparoscopic surgery.

Intraoperative goal-directed fluids, hypothermia and drainage tubes were avoided, and epidural anesthesia (ropivacaine 0.2%) was used only in open procedures. Nasogastric tubes were not used, opioid-free pain control and prophylactic medication for nausea and vomiting were used, and oral fluids were administered early.

Early mobilization and tolerance were practiced postoperatively in both groups.

2.4. Body Composition Protocol

The participants were classified according to their SMI assessed from images at the L3 vertebra level on the preoperative CT scan, performed one month prior to hospital admission (Figures 1 and 2).

Images were analyzed using the NIH image software ImageJ (<https://imagej.nih.gov.ij/> (accessed on 1 April 2021)), employing a skeletal muscle threshold of -29-150 HU and following the steps proposed in the study of Gomez-Perez S, et al. [14]

Measurements were carried out by two researchers who had previously performed a joint measurement of 20 patients showing an intraclass correlation coefficient of 0.97.



Figure 1. Selection of axial (a) and sagittal (b) slices at the level of the third lumbar vertebra in a preparatory computed tomography study.

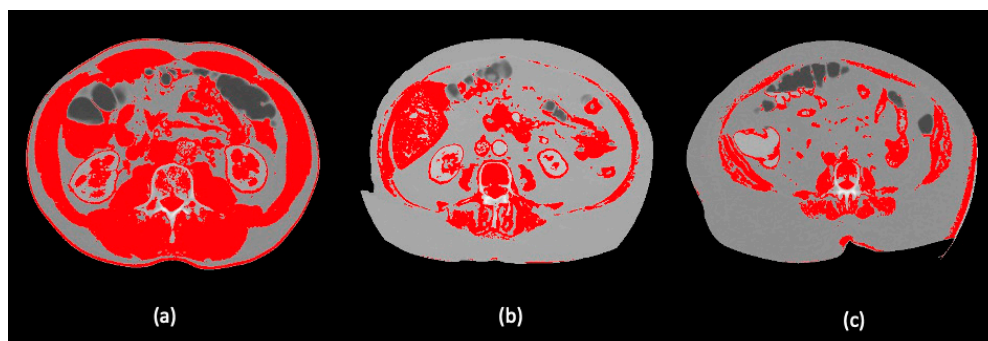


Figure 2. Visualization of different body composition models applying a skeletal muscle threshold of -29 – 150 HU in the ImageJ software: (a) high SMI; (b) low SMI and (c) morbid obesity with high SMI in Dolan’s classification.

The SMI threshold values obtained were similar to those of Dolan et al. [15]. High SMI was defined for males as $\text{SMI} \geq 45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $\text{SMI} \geq 53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, and for females as $\text{SMI} \geq 39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $\text{SMI} \geq 41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$; and low SMI was defined for males as $\text{SMI} < 45 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $\text{SMI} < 53 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, and for females as $\text{SMI} < 39 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $\text{SMI} < 41 \text{ cm}^2\text{m}^2$ if $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

2.5. Data Collection

A confidential database was prepared for the collection of data.

The following variables were analyzed: demographic data (age, sex), comorbidities (ASA score, oral anticoagulants, smoking habit, high blood pressure and diabetes), surgical details (surgical approach, tumor location, type of anastomosis, and perioperative transfusions) and characteristics of the disease (cancer vs. benign and pathological details with the TNM system).

Complications and mortality were evaluated 90 days after surgery using the Clavien–Dindo classification and divided into minor (classified as Clavien–Dindo I–II), which included low-risk events such as surgical wound infection or postoperative ileus, and major (Clavien–Dindo III–IV) [16].

Compliance with ERAS was determined and recorded in the database (incidence of postoperative nausea or vomiting, onset of tolerance, type of tolerated diet and the onset of ambulation).

2.6. Data Analysis and Simple Size Calculation

Categorical variables were reported as the number of patients and the percentage, and analyzed using χ^2 tests. $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Two types of multivariate analyses were performed: logistic regression with the independent variables and multiple linear regression with risk factors related to the length of hospital stay.

We performed all analyses using R software and the rpart package [17,18].

Sample size calculation was performed to compare the incidence of postoperative complications between PPN and conventional FT, which was expected to be 0.35 for the control group and 0.17 for the intervention group. We found that 170 patients were required, 85 patients per group, with a confidence level of 95% ($\alpha = 0.05$) and a power of 80% ($\beta = 0.2$) in a bilateral contrast, to detect as statistically significant the difference between the two proportions, assuming 10% losses.

3. Results

A total of 170 patients were consecutively enrolled in the clinical trial, 14 of whom were excluded because they did not meet the previously established criteria. A total of 52.6%

of the patients were assigned to the PPN group (82 patients), and 47.4% were assigned to the FT group (74 patients). Their average age was 69.5 years (71.1 years in the PPN group vs. 67.7 years in the FT group); 61.5% of the patients were male, and their average BMI was 27.9 kg/m² (27.8 kg/m² in the PPN group vs. 28.1 kg/m² in the FT group). Complications occurred in 38.5% of the patients who underwent surgery, of which 40% were major (Clavien–Dindo III–V) and 60% were minor (Clavien–Dindo I–II). In addition, the median LOS was 6 days, and 35.9% of the patients had an LOS greater than or equal to 7 days.

Table 1 shows the relationship between the clinical and pathological characteristics and the postoperative outcomes after classifying patients into high or low SMI according to the classification of Dolan et al. [10]. In our study, 50% of the patients presented with high SMI and 50% with low SMI. Age showed a statistically significant relationship ($p < 0.001$), so the percentage of high SMI was greater in younger patients (70.9% in those <65 years), while low SMI was more frequent in older patients (73.8% of patients >75 years old).

Table 1. The relationship between the clinicopathological characteristics and the clinical outcomes stratified by SMI.

Characteristics	All, n (%) n = 156	High SMI, n (%) n = 78 (50)	Low SMI, n (%) n = 78 (50)	p-Value
Age				
<65	55 (35.3)	39 (50)	16 (20.5)	<0.001
65–75	40 (25.6)	23 (29.5)	17 (21.8)	
>75	61 (39.1)	16 (20.5)	45 (57.7)	
Sex				
Male	96 (61.5)	48 (61.5)	48 (61.5)	0.999
Female	60 (38.5)	30 (38.5)	30 (38.5)	
ASA score				
I–II	94 (60.3)	60 (76.9)	34 (43.6)	<0.001
III	62 (39.7)	18 (23.1)	44 (56.4)	
BMI				
<25	42 (26.9)	24 (30.8)	18 (23.1)	0.021
25–35	100 (64.1)	43 (55.1)	57 (73.1)	
>35	14 (9)	11 (14.1)	3 (3.8)	
Group				
PPN	82 (52.6)	41 (52.6)	41 (52.6)	0.999
Control	74 (47.4)	37 (47.4)	37 (47.4)	
Complications				
Yes	60 (38.5)	25 (32.1)	35 (44.9)	0.1
No	96 (61.5)	53 (67.9)	43 (55.1)	
Minor				
Yes	36 (23.1)	16 (20.5)	20 (25.6)	0.447
No	120 (76.9)	62 (79.5)	58 (74.4)	
Major				
Yes	24 (15.4)	9 (11.5)	15 (19.2)	0.183
No	132 (84.6)	69 (88.5)	63 (80.8)	
Postoperative Ileus				
Yes	24 (15.4)	8 (0,1)	16 (20.5)	0.076
No	132 (84.6)	70 (0,9)	62 (79.5)	
Length of hospital stay				
≤7 days	100 (64.1)	53 (67.9)	47 (60.3)	0.317
>7 days	56 (35.9)	25 (32.1)	31 (39.7)	

Table 1. Cont.

Characteristics	All, n (%) n = 156	High SMI, n (%) n = 78 (50)	Low SMI, n (%) n = 78 (50)	p-Value
Sitting in a chair (POD1)				
Yes	115 (73.7)	60 (76.9)	55 (70.5)	0.363
No	41 (26.3)	18 (23.1)	23 (29.5)	
Oral Tolerance (POD1)				
Yes	129 (82.7)	69 (88.5)	60 (76.9)	0.057
No	27 (17.3)	9 (11.5)	18 (23.1)	

SMI: Skeletal Muscular Index, ASA: American Society of Anesthesiologists, BMI: Body Mass Index, PPN: Parenteral Peripheral Nutrition, POD1: Post-operative day 1 of surgery. Chi-Square was used for low and high-risk body composition (bilateral significance).

Patients with ASA scores I–II were classified mainly as having a high SMI (63.8% high SMI vs. 36.2% low SMI), and those with ASA scores III–IV were classified as having a low SMI (29% high SMI vs. 71% low SMI) ($p < 0.001$). There were no differences in sex or patient distribution in the PPN or FT group. Regarding BMI, we found statistically significant differences ($p = 0.021$), highlighting that in the BMI range of 25 to 35, patients were preferentially classified as having a low SMI (43% high SMI vs. 57% low SMI), while in the BMI range of >35 , they were more commonly classified as having a high SMI (78.6% high SMI vs. 21.4% low SMI). Finally, complications were more frequent in the low SMI group than in the high SMI group, but the difference was not statistically significant.

The relationship between the complications based on the SMI and BMI is shown in Figures 3 and 4. In these graphs, complications are more frequent under the Dolan classification line for high or low SMI. However, with a BMI ≥ 35 kg/m², 78.6% of the patients were located above this line, and presented with 57.1% postoperative complications.

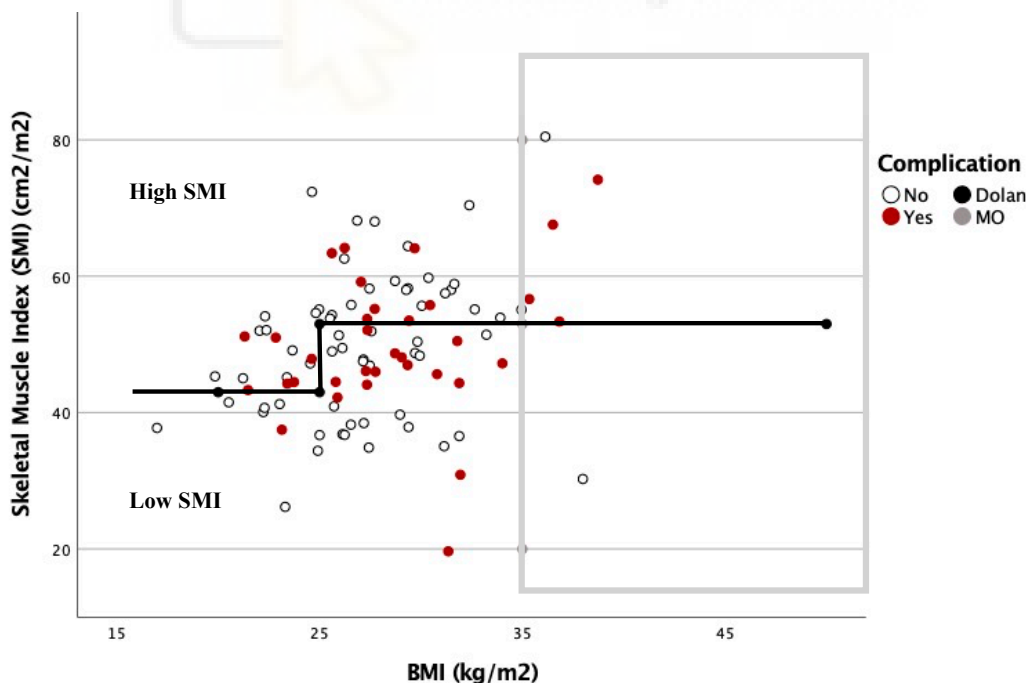


Figure 3. Dispersion diagram correlating complications between BMI and SMI in men.

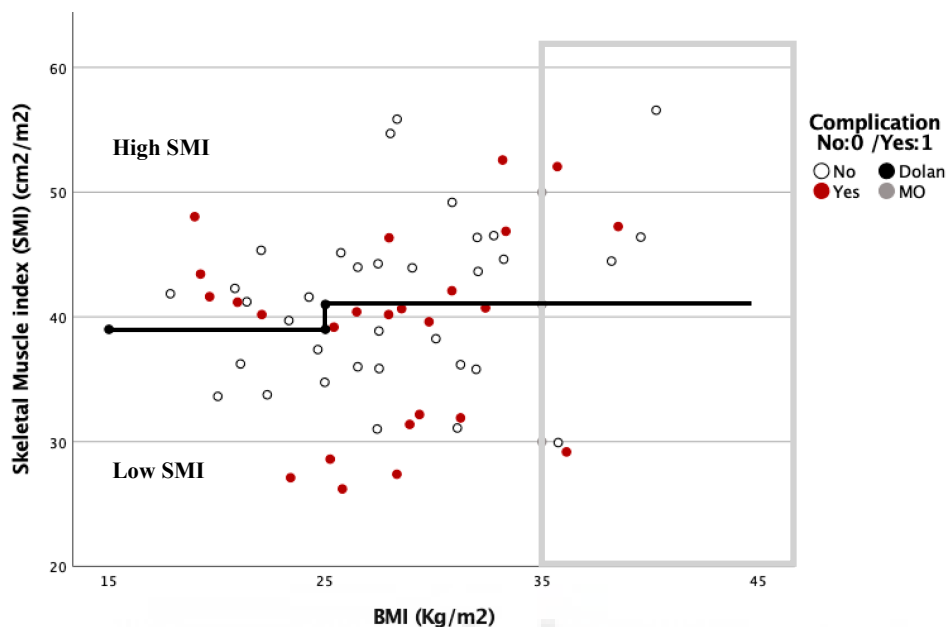


Figure 4. Dispersion diagram correlating complications between BMI and SMI in women.

Therefore, we propose a new classification based on Dolan’s, called the Body Composition Elche (BCE) classification, for further analysis and classification of the patients’ body composition (BC) into low- or high-risk groups. Low-risk BC is defined as a high SMI of Dolan’s classification, excluding patients with BMI ≥ 35 kg/m², and high-risk BC is defined as a low SMI plus patients with BMI ≥ 35 kg/m².

Table 2 shows the results obtained when classifying patients via the BCE classification into two categories: low-risk BC and high-risk BC. In total, 68 patients (43.6%) were classified as low-risk, and 88 patients (56.4%) were classified as high-risk BC.

Table 2. The relationship between clinicopathological characteristics and clinical outcomes stratified by low- or high-risk body composition in the BCE classification.

Characteristics	All, n (%) n = 156	Low Risk BC, n (%) n = 68 (43.6)	High Risk BC, n (%) n = 88 (56.4)	p-Value
Age				
<65	55 (35.3)	32 (47.1)	23 (26.1)	<0.001
65–75	40 (25.6)	22 (32.4)	18 (20.5)	
>75	61 (39.1)	14 (20.6)	47 (53.4)	
Sex				0.475
Male	96 (61.5)	44 (64.7)	52 (59.1)	0.475
Female	60 (38.5)	24 (35.3)	36 (40.9)	
ASA				<0.001
I–II	94 (60.3)	53 (77.9)	41 (46.6)	<0.001
III–V	62 (39.7)	15 (22.1)	47 (53.4)	
BMI				<0.001
<25	42 (26.9)	25 (36.8)	27 (30.7)	<0.001
25–35	100 (64.1)	43 (63.2)	57 (64.8)	
>35	14 (9)	0	14 (15.9)	
Group				0.81
PPN	82 (52.6)	35 (0.5)	41 (46.6)	0.81
Control	74 (47.4)	33 (0.5)	47 (53.4)	

Table 2. Cont.

Characteristics	All, n (%) n = 156	Low Risk BC, n (%) n = 68 (43.6)	High Risk BC, n (%) n = 88 (56.4)	p-Value
Complications				
Yes	60 (38.5)	20 (29.4)	40 (45.5)	0.041
No	96 (61.5)	48 (70.6)	48 (54.5)	
Minor				
Yes	36 (23.1)	14 (20.6)	22 (25)	0.517
No	120 (76.9)	54 (79.4)	66 (75)	
Major n, (SD)				
Yes	24 (15.4)	6 (8.8)	18 (20.5)	0.046
No	132 (84.6)	62 (91.2)	70 (79.5)	
Postoperative Ileus				
Yes	24 (15.4)	4 (5.9)	20 (22.7)	0.004
No	132 (84.6)	64 (94.1)	68 (77.3)	
Length of hospital stay				
≤7 days	100 (64.1)	49 (72.1)	51 (58)	0.069
>7 days	56 (35.9)	19 (27.9)	37 (42)	
Sitting in a chair (POD1)				
Yes	115 (73.7)	54 (79.4)	61 (69.3)	0.156
No	41 (26.3)	14 (20.6)	27 (30.7)	
Oral Tolerance (POD1)				
Yes	129 (82.7)	61 (89.7)	68 (77.3)	0.042
No	27 (17.3)	7 (10.3)	20 (22.7)	

BC: body composition; ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body Mass Index, PPN: parenteral peripheral nutrition; POD1: Post-operative day 1 of surgery. Chi-Square was used for low- and high-risk body composition (bilateral significance).

Age, ASA score and BMI continued to have a statistically significant relationship with our classification. There were no differences in sex or patient distribution in the PPN or FT group. In our classification, patients at low risk had 29.4% complications compared to 45.5% for those with high-risk BC ($p = 0.041$). Major complications and postoperative ileus were also higher in these patients (8.8% vs. 20.5%, $p = 0.046$; and 5.9% vs. 22.7%, $p = 0.004$).

Table 3 shows the relationship between PPN and complications according to the body composition of the patient. A 15.4% reduction in the percentage of complications was observed in patients at high risk who were given PPN compared to those who only received FT. In the low-risk group, the addition of PPN only resulted in a 1.7% reduction in complications compared to FT ($p = 0.041$).

Table 3. Relationship of PPN and body composition with complications.

All n = 156	Low-Risk BC, n (%) n = 68 (43.6%)		High-Risk BC, n (%) n = 88 (56.4%)		p-Value
Group n, (%)	PPN n = 35 (51.5)	Control n = 33 (48.5)	PPN n = 47 (53.4)	Control n = 41 (46.6)	
Complications n, (%)	10 (28.57)	10 (30.30)	18 (38.3)	22 (53.66)	0.041
Minor n, (%)	8 (22.86)	6 (18.18)	10 (21.28)	12 (29.27)	0.517
Major n, (%)	2 (6.06)	4 (12.12)	8 (17.02)	10 (24.39)	0.046

BC: body composition, PPN: parenteral peripheral nutrition. Chi-square was used for low- and high-risk body composition (bilateral significance).

With respect to major complications, a reduction of 7.4% was observed with PPN in patients classified as high-risk versus a 6% reduction in patients classified as low-risk BC ($p = 0.046$).

Of the 14 patients with a BMI ≥ 35 , 8 patients received PPN (37.5% complications and 12.5% major complications), and 6 patients received conventional FT (66.7% complications and 33.3% major complications).

Logistic regression was performed with uni- and multivariate analyses to assess the risk of presenting with complications and major complications depending on the body classification of the patient with high- or low-risk BC, and whether they received PPN or FT.

In the univariate analysis, high-risk BC was associated with an OR (95% CI) of 2 (1.02–3.91, $p = 0.060$) for presenting any complication, and of 2.66 (0.99–7.12, $p = 0.763$) for major complications, while PPN was associated with an OR (95% CI) of 0.68 (0.36–1.30, $p = 0.3166$) for presenting any complication and of 0.6 (0.25–1.44, $p = 0.347$) for major complications.

In the multivariate analysis, high-risk BC was associated with an OR (95% CI) of 2 (1.03–3.98, $p = 0.044$) for presenting any complication and of 1.9 (0.97–3.8, $p = 0.066$) for major complications, and PPN was associated with an OR of 0.67 (0.34–1.29, $p = 0.228$) for presenting any complication and of 0.67 (0.34–1.29, $p = 0.232$) for major complications.

Table 4 shows our multiple linear regression analysis, which identifies the main risk factors related to LOS. The following independent variables were included in the analysis: age >65 years, female gender, administration of PPN, ASA III, high-risk BC, BMI 25–35 and BMI >35 . Patients had an LOS of 6.06 days (95% CI) ($p = 0.003$), which was modified by the effect of the variables studied. Body composition was the variable that had the most significant effect on the LOS, so patients with high-risk BC showed an increase of 3.6 days (95% CI) ($p = 0.039$).

Table 4. Multiple linear regression with risk factors related to the LOS.

Independent Variables	β (95%CI)	p -Value
β_0	6.06 (2.07,10.06)	0.003
$\beta_1 > 65$ years	2.22 (−1.7,6.13)	0.269
β_2 Female gender	0.28 (−2.72,3.28)	0.855
β_3 PPN	−0.56 (−3.49,2.36)	0.706
β_4 ASA III	0.33 (−3.14,3.8)	0.853
β_5 High risk BC	3.6 (0.21,7)	0.039
β_6 BMI 25–35	0.71 (−2.65,4.08)	0.678
β_7 BMI >35	1.36 (−4.76,7.48)	0.663

$$\text{Lenght hospital stays} = \beta_0 + \beta_1 \geq 65 \text{ years} + \dots + \beta_7 \text{ BMI} \geq 35$$

PPN: Peripheral parenteral nutrition; ASA: American Society of Anesthesiologists; BC: body composition; BMI: body mass index.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the effect of perioperative supplementation with PPN on postoperative outcomes in CRC patients operated on within an ERAS program according to their BC risk, as measured by the SMI. Multivariate analysis showed that we could determine the risk of postoperative complications and LOS based on patient body composition, and PPN seems to reduce postoperative complications.

Complications following CRC surgery increase the LOS and cost, and decrease the long-term survival of patients [19,20]. The POWER study analyzed the incidence of complications in 2084 patients operated on for RCC according to their adherence to the ERAS protocols [21]. Despite the fact that the average age of our patients was older (69.5 years vs. 61.7 years), our rate of complications was similar to that reported in centers with a high level of compliance with ERAS programs (38.5% vs. 40.72), although our rate of moderate to severe complications (Clavien–Dindo III–IV) was lower (15.4 vs. 25.2). The

rate of paralytic ileus here (15.4%) was between the values collected in centers with high or low ERAS compliance (13.34% to 17.31%).

To try to prevent postoperative complications and to mitigate their consequences, in recent years, some studies have been published that have tried to identify perioperative risk factors that are able to predict the occurrence of postoperative complications [22,23]. Due to this, a promising area of investigation on BC has emerged. Currently, we know that low muscle mass acts as an independent risk factor with a negative impact on short- and long-term clinical outcomes.

The study by Abbass et al. [24] analyzed the results of 1002 patients with CRC who were classified according to their SMI by Dolan's classification [15]. In our study, we found that the percentages of patients classified as having a high SMI or low SMI were similar to the data obtained from the analysis of Abbass et al. Similarly, age, ASA score and BMI presented a statistically significant relationship with this classification. The difference in complications between the high-SMI vs. low-SMI groups was greater (32.1–44.9% vs. 36.9 vs. 40.5%) in our study, as was the difference in major complications (11.5–19.2% vs. 7.6–11.3%). We did not obtain statistically significant differences in our study with this classification, and Abbass et al. only obtained significance for major complications.

There is an association between obesity and the development of colorectal cancer [25]. In addition, obesity increases the risk of complications after CRC surgery. Several studies report an OR of 2.1 for complications, among which infection of the surgical site stands out [26,27]. However, there are doubts about establishing the exact cut-off point for the BMI, at which the increase in complications begins to become exponential. Several studies have reported that there is a certain paradox in the relationship between BMI survival and CRC, observing that patients with overweight or obesity grade 1 had better survival than patients with extreme values of either overweight or underweight [1,28].

Body composition studies analyzing the SMI or Psoas Muscle Index (PMI) are helping us to understand the mechanisms underlying these results. However, as we can see in our study and in what is described in the literature, SMI is influenced by BMI [24]. There are different cut-off points for SMI that try to identify where the limit of sarcopenia or surgical risk is [15,23]. Caan et al. increased the SMI limit value from a BMI ≥ 30 to 54.3 in males and 46.6 in females [28]; however, given the intrinsic surgical risk that exists in patients with obesity, the cut-off point that identifies the risk will follow a function with exponential behavior, in such a way that there will be a BMI threshold after which, regardless of SMI, the patient must be classified as a high-risk patient.

For all of these reasons, we proposed the BCE classification in an attempt to approximate this exponential function between BMI and SMI, in order to better classify patients according to their surgical risk.

The restaging of patients according to the BCE classification meant a transfer of 6.4% of patients classified as low surgical risk (high SMI) to the high-risk group. This increased the difference between the groups as regards general complications (29.4–45.4%, $p = 0.041$), major complications (8.8–20.5%, $p = 0.046$) and paralytic ileus (5.9–22.7%, $p = 0.004$).

Multivariate analysis showed that high-risk BC patients had a doubled risk of developing complications, and this was also one of the factors that most affected the increase in LOS. Although it did not reach statistical significance, PPN was the only parameter analyzed that reduced the LOS by -0.56 days ($p = 0.7$).

Our classification of body composition has been shown to improve the prediction of complications, but additional studies with very large samples will be needed to construct the different functions for men and women that identify the optimal BMI/SMI cut-off point to locate patients at high surgical risk who may benefit from perioperative treatments, such as PPN. These functions will be more or less restrictive, and the aggressiveness of the surgery will not delimit the extent of sarcopenia, only the surgical risk.

There is evidence that nutritional intervention in undernourished patients improves postoperative outcomes, decreasing the incidence of complications [29]. In addition, proto-

colized early oral tolerance in ERAS programs has been shown to accelerate gastrointestinal recovery, decreasing postoperative complications and LOS [30,31].

However, there are no previous studies that have assessed the effects of PPN in well-nourished patients (according to the classic criteria of malnutrition) with the early initiation of tolerance by the oral route, and evaluated this effect according to the characteristics of the patient's body composition. Our results suggest that patients classified as high-risk BC clearly benefited from perioperative treatment with PPN.

5. Conclusions

The analysis of the body composition of patients through the determination of SMI is a useful tool to identify patients at high surgical risk. In these patients, peripheral parenteral nutrition has been shown to be effective in improving the outcomes of surgery, and could contribute to reducing the length of hospital stay.

Author Contributions: Conceptualization, F.L.-R.-A., C.L.-G., L.S.-G., V.A.-O., Á.S.-S. and A.A.; formal analysis, F.L.-R.-A., L.S.-G., Á.S.-S., X.B. and A.A.; investigation F.L.-R.-A., C.L.-G., Á.S.-S. and L.S.-I.; methodology, F.L.-R.-A., C.L.-G., L.S.-G., Á.S.-S., L.S.-I., X.B. and A.A.; writing—original draft preparation, F.L.-R.-A., C.L.-G., V.A.-O., Á.S.-S. and A.A.; writing—review and editing, F.L.-R.-A., C.L.-G., L.S.-G., V.A.-O., M.J.A., X.B. and A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by an investigator-initiated grant from Baxter SL (Spain) to Dr Antonio Arroyo via FISABIO (Foundation for the Promotion of Healthcare and Biomedical Research of the Autonomous Community of Valencia) in Hospital de Elche (Alicante). The sponsor (Baxter) did not participate in the design or performance of the study; collection, management, analysis, or interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication. Only the authors and investigators at Hospital de Elche participated in the design and performance of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, and approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Elche University General Hospital (protocol registered in the NCT register as NCT03606863).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

BC	Body composition
BCE Classification	Body Composition Elche Classification
BMI	Body Mass Index
FT	Fluid therapy
PPN	Peripheral parenteral nutrition
SMI	Skeletal muscle index

References

1. Kroenke, C.H.; Neugebauer, R.; Meyerhardt, J.; Prado, C.M.; Weltzien, E.; Kwan, M.L.; Xiao, J.; Caan, B.J. Analysis of Body Mass Index and Mortality in Patients with Colorectal Cancer Using Causal Diagrams. *JAMA Oncol.* **2016**, *2*, 1137–1145. [CrossRef]
2. Jones, K.I.; Doleman, B.; Scott, S.; Lund, J.N.; Williams, J.P. Simple psoas cross-sectional area measurement is a quick and easy method to assess sarcopenia and predicts major surgical complications. *Colorectal Dis.* **2015**, *17*, 20–26. [CrossRef]
3. Cespedes Feliciano, E.M.; Avrutin, E.; Caan, B.J.; Boroian, A.; Mourtzakis, M. Screening for low muscularity in colorectal cancer patients: A valid, clinic-friendly approach that predicts mortality. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2018**, *9*, 898–908. [CrossRef]
4. Sergi, G.; Trevisan, C.; Veronese, N.; Lucato, P.; Manzato, E. Imaging of sarcopenia. *Eur. J. Radiol.* **2016**, *85*, 1519–1524. [CrossRef]

5. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.I.T.D.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1–9. [CrossRef]
6. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [CrossRef] [PubMed]
7. Thanikachalam, K.; Khan, G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* **2019**, *11*, 164. [CrossRef]
8. Gustafsson, U.O.; Scott, M.J.; Hubner, M. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018. *World J. Surg.* **2019**, *43*, 659–695. [CrossRef] [PubMed]
9. Herbert, G.; Perry, R.; Andersen, H.K.; Atkinson, C.; Penfold, C.; Lewis, S.J.; Ness, A.R.; Thomas, S. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *22*, 7. [CrossRef] [PubMed]
10. Cai, W.; Calder, P.C.; Cury-Boaventura, M.F.; De Waele, E.; Jakubowski, J.; Zaloga, G. Biological and Clinical Aspects of an Olive Oil-Based Lipid Emulsion—A Review. *Nutrients* **2018**, *10*, 776. [CrossRef] [PubMed]
11. Sánchez-Guillén, L.; Soriano-Irigaray, L.; López-Rodríguez-Arias, F.; Barber, X.; Murcia, A.; Alcaide, M.J.; Aranaz-Ostáriz, V.; Soler-Silva, Á.; Navarro-Ruiz, A.; Arroyo, A. Effect of Early Peripheral Parenteral Nutrition Support in an Enhanced Recovery Program for Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Open Trial. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3647. [CrossRef]
12. Braga, M.; Ljungqvist, O.; Soeters, P.; Fearon, K.; Weimann, A.; Bozzetti, F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin. Nutr.* **2009**, *28*, 378–386. [CrossRef]
13. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 623–650. [CrossRef]
14. Gomez-Perez, S.; McKeever, L.; Sheean, P. Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle from a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2020**, *44*, 419–424. [CrossRef] [PubMed]
15. Dolan, R.D.; Almasaudi, A.S.; Dieu, L.B.; Horgan, P.G.; McSorley, S.T.; McMillan, D.C. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 111–122. [CrossRef]
16. Clavien, P.A.; Barkun, J.; de Oliveira, M.L. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 187–196. [CrossRef] [PubMed]
17. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.
18. Therneau, T.; Atkinson, B. Rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. R Package Version 4.1-15. Available online: <https://github.com/bethatkinson/rpart>; <https://cran.r-project.org/package=rpart> (accessed on 12 February 2021).
19. Govaert, J.A.; Fiocco, M.; van Dijk, W.A.; Dutch Value Based Healthcare Study Group. Costs of complications after colorectal cancer surgery in the Netherlands: Building the business case for hospitals. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2015**, *41*, 1059–1067. [CrossRef] [PubMed]
20. Artinyan, A.; Orcutt, S.T.; Anaya, D.A.; Richardson, P.; Chen, G.J.; Berger, D.H. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: A study of 12,075 patients. *Ann. Surg.* **2015**, *261*, 497–505. [CrossRef]
21. Ripollés-Melchor, J.; Ramírez-Rodríguez, J.M.; Casans-Francés, R. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery. The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* **2019**, *154*, 725–736. [CrossRef] [PubMed]
22. Frasson, M.; Granero-Castro, P.; Ramos Rodríguez, J.L.; Flor-Lorente, B.; Braithwaite, M.; Martí Martínez, E.; Álvarez Pérez, J.A.; Codina Cazador, A.; Espí, A.; Garcia-Granero, E.; et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: Results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int. J. Colorectal Dis.* **2016**, *31*, 105–114. [CrossRef]
23. Walowski, C.O.; Braun, W.; Maisch, M.J.; Jensen, B.; Peine, S.; Norman, K.; Müller, M.J.; Bony-Westphal, A. Reference Values for Skeletal Muscle Mass—Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients* **2020**, *12*, 755. [CrossRef]
24. Abbass, T.; Tsz Ho, Y.T.; Horgan, P.G.; Dolan, R.D.; McMillan, D.C. The relationship between computed tomography derived skeletal muscle index, psoas muscle index and clinical outcomes in patients with operable colorectal cancer. *Clin. Nutr. ESPEN* **2020**, *39*, 104–113. [CrossRef] [PubMed]
25. Ma, Y.; Yang, Y.; Wang, F.; Zhang, P.; Shi, C.; Zou, Y.; Qin, H. Obesity and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e53916.
26. Almasaudi, A.S.; McSorley, S.T.; Edwards, C.A.; McMillan, D.C. The relationship between body mass index and short term postoperative outcomes in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2018**, *121*, 68–73. [CrossRef] [PubMed]
27. Sánchez-Guillén, L.; Frasson, M.; Pellino, G.; Fornés-Ferrer, V.; Ramos, J.L.; Flor-Lorente, B.; García-Granero, Á.; Sierra, I.B.; Jiménez-Gómez, L.M.; Moya-Martínez, A.; et al. Nomograms for morbidity and mortality after oncologic colon resection in the enhanced recovery era: Results from a multicentric prospective national study. *Int. J. Colorectal Dis.* **2020**, *35*, 2227–2238. [CrossRef]

28. Caan, B.J.; Meyerhardt, J.A.; Kroenke, C.H.; Alexeeff, S.; Xiao, J. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2017**, *26*, 1008–1015. [[CrossRef](#)]
29. Jie, B.; Jiang, Z.M.; Nolan, M.T.; Zhu, S.N.; Yu, K. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition* **2012**, *28*, 1022–1027. [[CrossRef](#)]
30. Boelens, P.G.; Heesakkers, F.F.B.M.; Luyer, M.D.P. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: Prospective, randomized, controlled trial. *Ann. Surg.* **2014**, *259*, 649–655. [[CrossRef](#)]
31. Zhuang, C.L.; Ye, X.Z.; Zhang, C.J.; Dong, Q.T.; Chen, B.C.; Yu, Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Dig. Surg.* **2013**, *30*, 225–232. [[CrossRef](#)]



