



## Trabajo Original

Nutrición artificial

### Adherencia y tolerancia como claves en la detención de la pérdida de peso en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia mediante una estrategia de suplementación precoz con una fórmula enteral hipercalórica e hiperproteica específica

*Adherence and tolerance as key in brake on weight loss in cancer patients with nutritional risk after intervention with a high calorie nutritional and specific hyperproteic supplement*

José M. García Almeida<sup>1</sup>, Yolanda Lupiáñez Pérez<sup>2</sup>, Mercedes Blanco Naveira<sup>3</sup>, Josefina Ruiz Nava<sup>1</sup>, José Antonio Medina<sup>2</sup>, Isabel Cornejo Pareja<sup>1</sup>, Ana Gómez Pérez<sup>1</sup>, María Molina Vega<sup>1</sup>, José A. López-Medina<sup>1</sup> y Francisco Tinahones Madueño<sup>1</sup>

UGC de <sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición, y <sup>2</sup>Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Hospital Regional de Málaga. Málaga. <sup>3</sup>Departamento Médico. Nestlé Health Science

### Resumen

**Introducción:** en pacientes con riesgo nutricional, la Sociedad Europea de Clínica y Metabolismo (ESPEN) y Parenteral recomienda suplementos nutricionales durante el tratamiento oncológico para prevenir la pérdida de peso involuntaria.

**Objetivos:** nuestro objetivo es conocer el cumplimiento, la aceptabilidad y la tolerancia de un suplemento hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 en pacientes oncológicos.

**Métodos:** estudio unicéntrico, observacional y prospectivo en pacientes oncológicos con un suplemento nutricional hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 y de bajo volumen. Fueron incluidos 30 pacientes con desnutrición o en riesgo de desnutrición. La suplementación duró seis días. Se evaluaron el cumplimiento (envases utilizado), la aceptabilidad (escala Madrid), las variables antropométricas y los acontecimientos adversos (AA) gastrointestinales.

**Resultados:** el 70% fueron hombres, con una edad media de 60 años (rango: 32 a 79) y con neoplasias de pulmón (43,3%), ORL (26,7%) y mama (13,3%), en estadio III-IV (56,7%), tratados con radioterapia (93,3%), quimioterapia (60%) y cirugía (16,7%). El producto fue aceptado por todos los pacientes. Se observó un cumplimiento del 100%. En dos pacientes (6,7%) se observaron AA gastrointestinales (grado II) relacionados con el suplemento; ambos sujetos presentaban patologías gastrointestinales previas. La mediana del peso, índice de masa corporal (IMC) y proteínas ingeridas aumentó durante la suplementación (0,2 kg, 0,1 kg/m<sup>2</sup> y 6,2 g). No se observaron diferencias respecto a la ingesta de calorías, lípidos y carbohidratos.

**Conclusión:** la elevada aceptación y cumplimiento del suplemento nutricional específico se asoció con la mejora nutricional de los pacientes oncológicos, pues revirtió la pérdida de peso, sin presentar problemas gastrointestinales severos ni producir desplazamiento de la ingesta.

#### Palabras clave:

Desnutrición relacionada con la enfermedad aguda. Suplemento nutricional. Oncología. Ácidos grasos omega 3. Nutrición oral.

### Abstract

**Background:** In patients with nutritional risk, the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommends nutritional supplements during cancer treatment to prevent weight loss.

**Objectives:** Our goal is to determine the acceptability, compliance and tolerance of a hyperproteic, high-calorie, omega-3 enriched supplement in cancer patients.

**Methods:** Unicentric, prospective observational study in cancer patients with hyperproteic, high-calorie, rich in omega 3 and low volume nutritional supplement. Thirty patients with malnutrition or risk of malnutrition were included. Supplementation lasted six days. Compliance (packaging used), acceptability (Madrid scale), anthropometric variables and gastrointestinal adverse events (AEs) were evaluated.

**Results:** Seventy per cent were men, with an average age of 60 years (range 32-79), with lung (43.3%), ENT (26.7%) and breast neoplasms (13.3%), stage III-IV (56.7%), and treated with radiotherapy (93.3%), chemotherapy (60%) and surgery (16.7%). The product was accepted by all patients. A compliance rate of 100% was observed. Gastrointestinal AE (grade II) related to the supplement was observed in two patients (6.7%). Both subjects had previous gastrointestinal diseases. The median weight, body mass index (BMI) and protein intake increased during supplementation (0.2 kg, 0.1 kg/m<sup>2</sup> and 6.2 g). No differences were observed regarding calorie, fat and carbohydrates intake.

**Conclusion:** The high acceptance and compliance with the specific nutritional supplement was associated with an improved nutritional status for cancer patients, and reversed the weight loss without severe gastrointestinal problems, or producing intake displacement.

#### Key words:

The disease-related malnutrition. Dietary supplement. Oncology. Omega 3 fatty acids. Oral nutrition.

Recibido: 17/05/2016  
Aceptado: 19/01/2017

García Almeida JM, Lupiáñez Pérez Y, Blanco Naveira M, Ruiz Nava J, Medina JA, Tinahones Madueño F, Cornejo Pareja I, Gómez Pérez A, Molina Vega M, López-Medina JA. Adherencia y tolerancia como claves en la detención de la pérdida de peso en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia mediante una estrategia de suplementación precoz con una fórmula enteral hipercalórica e hiperproteica específica. Nutr Hosp 2017;34:524-531

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1331>

#### Correspondencia:

José M. García Almeida. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Hospital Regional de Málaga. Campos de Teatinos, s/n. 29010 Málaga  
e-mail: [jgarciaalmeida@gmail.com](mailto:jgarciaalmeida@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Entre un 31 y un 87% de los pacientes (1) con cáncer presentan malnutrición en algún momento de la evolución de la enfermedad y un 15% presenta una pérdida de peso involuntaria superior al 10% en los seis meses previos al diagnóstico. La malnutrición y la pérdida de peso en pacientes con cáncer se han asociado con un peor pronóstico, un empeoramiento de la calidad de vida y un mayor riesgo de fallecer (2); sin embargo, solo un tercio de los pacientes en riesgo de malnutrición recibe soporte nutricional (3).

Las causas de la malnutrición son múltiples y están interrelacionadas en muchas ocasiones (2). Los mecanismos principales que pueden intervenir en la aparición de esta son: escaso aporte de energía y nutrientes, alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes, aumento de las necesidades, alteraciones en el metabolismo de los nutrientes y aparición de caquexia tumoral. El diagnóstico de cáncer puede generar en el paciente miedo, ansiedad y depresión, así como alteraciones del manejo del estrés. Si las reacciones son desadaptativas, se puede llegar a provocar una alteración de la ingesta de alimentos que dará lugar a un deterioro progresivo en el estado nutricional y en la calidad de vida del paciente. Asimismo, la ingesta puede estar comprometida si el paciente presenta sintomatología asociada (anorexia, náuseas, vómitos, mucositis, disfagia, etc.) derivada de la propia patología o de las complicaciones de los tratamientos a los que está sometido (4).

La Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) estableció en 2006 (1), con grado de recomendación A, utilizar recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales durante la radio o la quimioterapia para incrementar la ingesta y prevenir la pérdida de peso asociada al tratamiento y la interrupción de la terapia.

En una revisión extensa de Colomer de 2007 (5) sobre los suplementos orales enriquecidos en ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3, se destaca que estos son beneficiosos para los pacientes con cáncer avanzado y pérdida de peso, y están indicados en los tumores de páncreas y del aparato digestivo superior. Los  $\omega$ -3 favorecen el aumento de peso y de apetito y contribuyen a la mejora de la calidad de vida y a la disminución de la morbilidad posquirúrgica (6,7), aunque no se ha establecido su relación con una mejoría en la supervivencia global de los pacientes con cáncer (8).

La dosis recomendada es superior a 1,5 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA). La tolerancia es mejor cuando los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 forman parte de una fórmula nutricional que cuando se administran en forma de cápsulas concentradas (5), lo que podría explicarse por diferencias de absorción de los suplementos relacionadas con el vehículo utilizado. Algunos autores han indicado que formas de administración semilíquidas tendrían una mayor tasa de absorción que los suplementos encapsulados en gelatina (9). Por otra parte, los suplementos nutricionales enriquecidos en EPA también tendrían la ventaja de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades nutricionales del paciente (5).

Recientemente, las Guías Clínicas de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) 2009 (7) recomiendan con un grado B la suplementación de ácidos grasos  $\omega$ -3 en los pacientes oncológicos, pues pueden ayudar a estabilizar la pérdida de peso progresiva. Fearon y cols. (10) han demostrado cómo con suplementos enriquecidos en inmunonutrientes se puede aumentar el peso en un grupo de pacientes tumorales con muy mal pronóstico (cáncer de páncreas). No obstante, la aceptación por parte de los pacientes de estos suplementos es difícil. Por tanto, la aceptabilidad de los suplementos así como la capacidad para ingerir grandes volúmenes mantenidos durante el tiempo son puntos fundamentales en todos los protocolos de suplementación nutricional oral (10). La preferencia en el tipo de suplemento se ve afectada por una multitud de factores tales como sabor, color, olor, textura, etc. La monotonía y la fatiga en el sabor pueden conducir a una reducción en el consumo (11). Cuando el paciente presenta saciedad, disminuye el placer por comer; esto ocurre rápidamente y se relaciona más con el volumen que con el contenido energético de la comida (12,13). La utilización de suplementos de bajo volumen e hipercalóricos puede mejorar el cumplimiento y, con ello, el aporte energético y proteico total. Es un concepto similar a cuando aconsejamos "realizar varias comidas al día y en pequeñas cantidades de comida rica en energía" (14).

Nuestro objetivo es estudiar la aceptabilidad, el cumplimiento y la tolerancia de un suplemento nutricional hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 y de bajo volumen en pacientes oncológicos con requerimientos aumentados que presentan desnutrición o riesgo de desnutrición (15).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El suplemento nutricional hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 y de bajo volumen elegido para el estudio fue Resource® Support plus. Resource® Support plus es un alimento dietético destinado a usos médicos especiales (ADUME). Dichos productos están regulados por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Cada envase de 125 ml aporta 251 kilocalorías, 11,5 g de proteínas, 25,4 g de carbohidratos, 3,1 g de fibra soluble (FOS:GOS), 10,9 g de grasas, nutrientes específicos para el control de la pérdida de peso en el paciente oncológico, vitaminas y minerales. Entre los nutrientes específicos se incluyen 1,9 g de ácidos grasos omega 3, 0,68 g de EPA y 0,43 g de ácido docosahexaenoico (DHA) (Tabla I).

La pauta de administración del suplemento fue de tres envases al día, de acuerdo a la dosis de EPA recomendada en este tipo de pacientes (5).

El diseño del estudio fue observacional prospectivo, longitudinal y naturalístico, no comparativo en pacientes con cáncer y desnutrición o riesgo de desnutrición. Los pacientes fueron tratados con Resource® Support plus siguiendo las condiciones estándar de uso habitual de la fórmula y bajo supervisión médica durante seis días.

El estudio se realizó en 30 pacientes oncológicos en tratamiento dietético con requerimientos aumentados que precisaban de

**Tabla I. Composición nutricional**

		125 ml	100 ml
Valor energético	kcal	251	201
	kJ	1.054	843
Distribución calórica	P/CHO/G/F 18/41/39/2		
Proteínas	g	11,5	9,2
Proteínas de la leche	g	11,5	9,2
Carbohidratos	g	25,4	20,3
Maltodextrinas	g	15,3	12,2
<i>Azúcares, de los cuales</i>	g	10,1	8,1
Sacarosa	g	1,9	1,5
Lactosa	g	0,9	0,7
<i>Grasas</i>	g	10,9	8,7
Ác. grasos saturados	g	1,94	1,55
Ác. grasos monoinsaturados	g	4,9	3,9
Ác. grasos poliinsaturados:	g	3,4	2,7
Ác. grasos $\omega$ 3	g	1,9	1,5
EPA	g	0,68	0,54
DHA	g	0,43	0,34
<i>Fibra alimentaria</i>	g	3,1	2,5
FOS	g	3,1	2,5
Concentración calórica	kcal/ml 2,01		

suplementación nutricional. Antes de iniciar el tratamiento se les practicó un examen físico, un examen gastrointestinal estándar y una valoración del estado nutricional según práctica clínica habitual, a fin de establecer el estado basal de salud de los pacientes.

El estudio fue aprobado por las autoridades competentes y el Comité de Ética del Hospital Virgen de la Victoria (Málaga). A todos los pacientes se les requirió la firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

El estudio incluyó pacientes oncológicos con indicación de suplementación nutricional de al menos cinco días, que estuvieran en pausa de su tratamiento antineoplásico o con un tratamiento no relacionado con toxicidades gastrointestinales moderadas o graves, sin enfermedades gastrointestinales graves previas ni contraindicaciones de nutrición enteral o con requerimientos de una sonda enteral. No se incluyeron pacientes que hubieran recibido suplementación nutricional estándar o específica con ácidos grasos omega 3 durante las dos semanas anteriores al estudio.

La variable principal del estudio fue la cumplimentación. La cumplimentación se evaluó mediante el número de envases retornados (tres administraciones por día).

Las variables secundarias del estudio fueron la aceptabilidad, la tolerancia del producto, las medidas antropométricas (peso, IMC, % pérdida de peso) y el registro de la ingesta del paciente. La aceptabilidad se evaluó con una escala validada de preferencia de suplementos nutricionales (escala Madrid [15]). La puntuación

total se obtuvo sumando las puntuaciones de todos los elementos (preferencia mínima = 8 a máxima = 24). La tolerancia se valoró mediante los acontecimientos adversos gastrointestinales referidos por el paciente durante el seguimiento. La ingesta se evaluó durante tres días previos a la suplementación y luego de forma diaria. Los parámetros evaluados fueron energía (kcal), proteínas (g), grasas (g) y carbohidratos (g), para valorar desplazamiento de la misma.

Las variables de seguridad evaluadas fueron los AA durante el estudio, de acuerdo a los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

En revisiones previas (16) se observó que el porcentaje de cumplimentación era del 78% (rango: 37-100%). Se consideró que porcentajes de cumplimentación inferiores al 50% indicarían que el producto analizado no debería ser considerado para futuros estudios.

Estos datos sugieren que rechazar una tasa de cumplimentación  $\leq 50\%$  y aceptar una tasa de cumplimentación  $\geq 75\%$  debería ser una estrategia conservadora para evaluar el suplemento nutricional estudiado. En este sentido, el tamaño de la muestra se basó en un diseño binomial de un brazo y una etapa (17). Con este diseño, si al menos 21 pacientes, de 30 reclutados, son cumplidores, los resultados abalarán la investigación de esta estrategia en siguientes estudios.

Con esta metodología hay una probabilidad del 80% de encontrar un resultado positivo si la tasa de cumplimentación real es  $\geq 75\%$  y una probabilidad del 2,5% de encontrar un falso positivo si la tasa de cumplimentación real es  $\leq 50\%$ .

## METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se presentaron las frecuencias absoluta y relativa para los pacientes cumplidores. Las variables de cumplimentación y aceptabilidad se estimaron mediante porcentajes y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), calculado mediante el método Wilson (18). La correlación entre las variables de aceptabilidad, antropométricas y nutricionales se analizó mediante la correlación no paramétrica de Spearman y su IC 95%. La evolución de las variables antropométricas y nutricionales se estudió mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas y las medianas de la diferencia, con su IC 95%. El nivel de significación utilizado fue del 0,05 bilateral. El análisis se ha realizado con el programa estadístico R V3.0.

## RESULTADOS

### BASALES

En la tabla I se describen las características clínicas más importantes de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana de

edad fue de 62 años (32 a 79). El 70% fueron hombres. Las neoplasias malignas más comunes fueron el cáncer de pulmón en 13 pacientes (43,3%), el cáncer otorrinolaringológico (ORL) en ocho pacientes (26,7%) y el cáncer de mama en cuatro pacientes (13,3%). El 56,7% de los pacientes presentaron estadios II-IV. Los tipos de tratamientos antineoplásicos recibidos fueron radioterapia (93,3%), quimioterapia (60%) y cirugía (16,7%).

La mayoría de los pacientes (90%) presentaron un diagnóstico de desnutrición moderada o en riesgo nutricional según la escala de Valoración Global Subjetiva generada por el paciente (VSG-GP).

La mediana del peso habitual fue de 72 kg, peso inicial 70,2 kg e IMC 25,6 kg/m<sup>2</sup>. La mediana de masa de grasa fue de 18 kg, 52,6 kg de masa magra y 38 kg de agua corporal.

## ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL

### Cumplimentación

Todos los pacientes (100%, IC 95%: 88,6-100%) cumplieron con la pauta de suplementación oral prescrita (tres veces al día).

En tres pacientes se suspendió la suplementación por acontecimientos adversos (ver apartado de seguridad); sin embargo, durante el periodo en que fueron tratados cumplieron con la pauta prescrita.

El número de pacientes cumplidores, cuando consideramos como no adherentes a los pacientes discontinuados, es de 27 (90%, IC 95%: 74,4 a 96,5%), mayor que el límite de éxito predefinido en el tamaño de muestra (21 pacientes). Este resultado indica que el suplemento nutricional es una estrategia prometedora que debería ser estudiada en nuevos trabajos.

## ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS

### Aceptabilidad

Todos los pacientes aceptaron el suplemento nutricional. La opinión general fue "me gusta" en un 70% (IC 95%, 52,1-83,3%) y "ni bueno ni malo" en un 30% (IC 95%, 16,6 a 47,9%) (Fig. 1).

La apariencia, el olor, el sabor, el sabor después de tragar y el dulzor también contaron con la aceptación de los pacientes

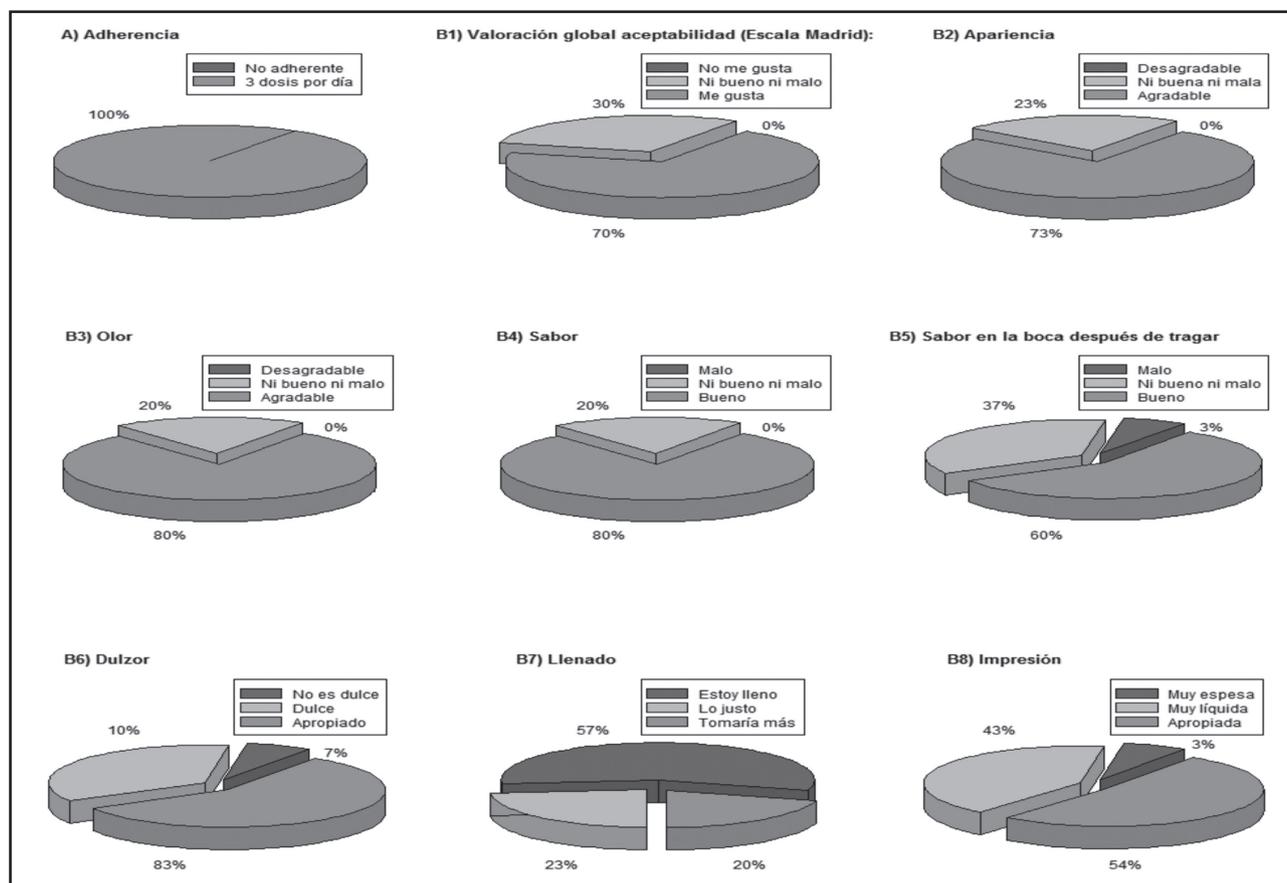


Figura 1.

Descripción de la adherencia y aceptabilidad (escala Madrid). El gráfico A describe la adherencia al tratamiento durante el estudio. Los gráficos B1 a B8 describen las puntuaciones de aceptabilidad obtenidas en la escala Madrid, para la evaluación global y para cada ítem. En el gráfico A se observa que el nivel de cumplimentación fue del 100%. En el gráfico B1 se observa que ningún paciente indicó que no le gustaba el suplemento.

(valoración positiva o no negativa en más del 90%). La saciedad y la textura fueron valoradas positivamente por el 77% y el 54% de los pacientes, respectivamente (Fig. 1).

Las puntuaciones totales de aceptabilidad en la primera y última visita del estudio tuvieron una mediana de 20,5 (rango: 15 a 24) y 20 (rango: 15 a 24). Estas dos puntuaciones mostraron una correlación muy elevada (correlación: Rho Spearman = 0,98;  $p < 0,001$ ) (Fig. 2A) y no se diferenciaron estadísticamente (diferencia de medianas = 0, IC 95% 0 a 0,  $p = 0,655$ ), lo que sugiere que la aceptabilidad del producto en primera toma se mantuvo relativamente constante en el resto de tomas. Por otra parte, se observó que en los pacientes discontinuados la mediana de aceptabilidad del producto fue menor que en el resto de pacientes (18,5 frente a 20,7).

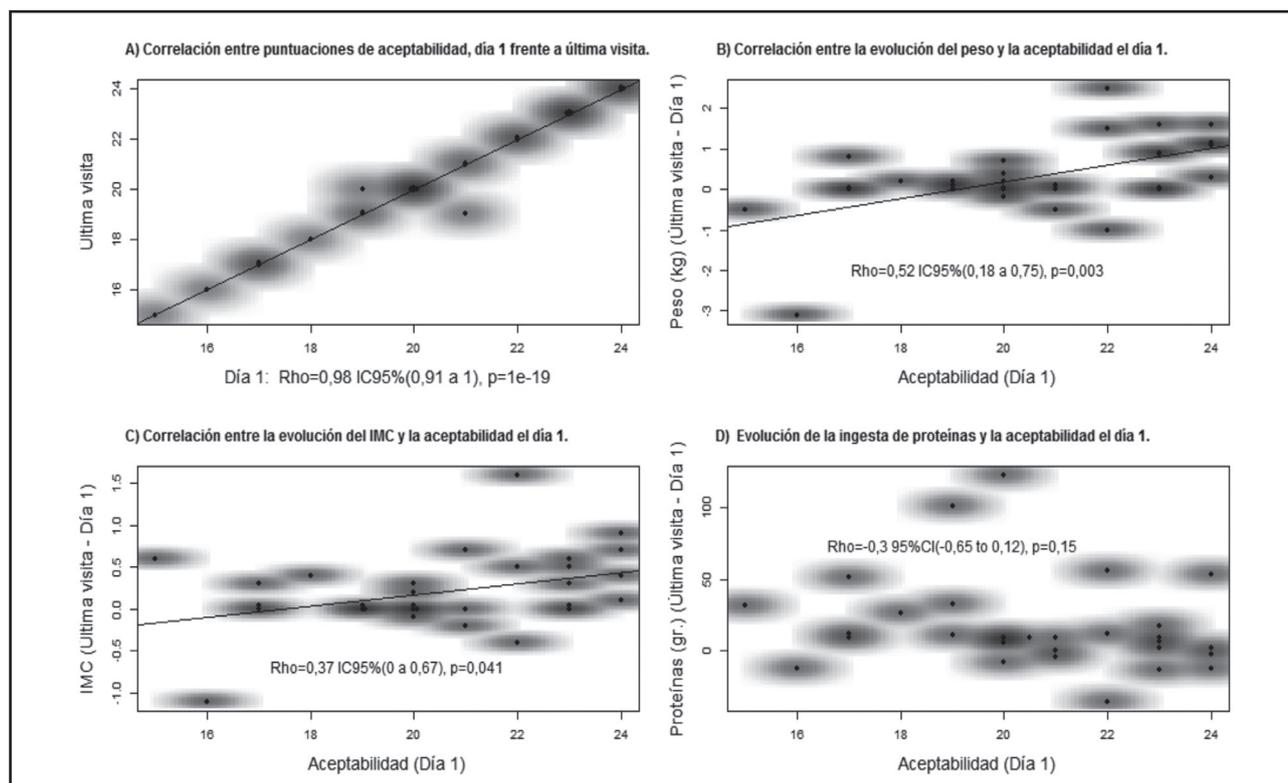
### Tolerancia gastrointestinal

Once pacientes (36,7%) presentaron AA gastrointestinales durante el estudio. Los más frecuentes fueron la distensión abdominal, la diarrea y las náuseas o vómitos en cinco (16,7%), cuatro (13,3%) y tres (10%) pacientes, respectivamente. Ninguno fue clasificado como grado III/IV por el investigador y solamente

tres pacientes (10%) fueron considerados grado II. En estos tres pacientes se produjo la discontinuación del suplemento nutricional el segundo día (un paciente con distensión abdominal y náuseas) y el cuarto día (dos pacientes con diarrea). En dos casos (6,7%) se relacionaron los AA con la suplementación nutricional (distensión abdominal con náuseas y diarrea). Estos dos pacientes tendían a presentar una mayor ocurrencia de trastornos gastrointestinales previos a la suplementación (cáncer de colon y hernia umbilical) que el resto ( $p = 0,08$ ).

### Valoración antropométrica y nutricional

El peso, el IMC y la ingesta de proteínas se incrementaron significativamente tras seis días de suplementación nutricional (0,2 kg, 0,1 kg/m<sup>2</sup> y 6,2 g, respectivamente), lo que indica una detención de la pérdida de peso y del deterioro del estado nutricional. La ingesta de calorías y lípidos también aumentó, aunque no significativamente. Tampoco se observaron diferencias respecto a la ingesta de carbohidratos. Por tanto, los resultados no sugieren desplazamiento de la ingesta (Tabla II). Por otra parte, se observó que en los pacientes discontinuados la mediana del incremento de peso fue menor que en el resto de pacientes (0 kg frente 0,26 kg).



**Figura 2.**

Correlación entre las puntuaciones de aceptabilidad y la evolución de las variables antropométricas y de ingesta. Valores del estadístico Rho: de 0 a 0,1, ausencia total de correlación; de 0,1 a 0,25, correlación muy baja; de 0,25 a 0,5, correlación baja o moderada; de 0,5 a 0,75, correlación moderada o buena; de 0,75 a 1, correlación buena o excelente. Los valores negativos indican una correlación inversa. Se consideran correlaciones no debidas al azar las que presentan un p-valor  $< 0,05$  (IMC: índice de masa corporal; g: gramos; IC 95: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; Rho: coeficiente de correlación de Spearman).

**Tabla II. Características basales**

Características basales	(n = 30)	
Edad (años), mediana (rango)	62	(32-79)
Género, n (%)		
Mujer	9	(30)
Hombre	21	(70)
Estado nutricional, n (%)		
Malnutrición severa	3	(10)
Malnutrición moderada*	27	(90)
Tipo de neoplasia, n (%)		
Maligna de pulmón	13	(43,3)
Maligna de ORL**	8	(26,7)
Maligna de mama	4	(13,3)
Linfoma no Hodgking	2	(6,7)
Maligna de colon y recto	2	(6,7)
Maligna de cuello uterino	1	(3,3)
Estadio tumoral, n (%)		
II	3	(10)
III	11	(36,7)
IV	3	(10)
Tratamiento antineoplásico, n (%)		
Radioterapia	28	(93,3)
Quimioterapia	18	(60)
Cirugía	5	(16,7)
Enfermedades concomitantes, n (%)		
Metabolismo y nutrición	10	(33,3)
Vasculares	10	(33,3)
Psiquiátricos	7	(23,3)
Gastrointestinales	7	(23,3)
Peso habitual (kg), mediana (rango)	72	(49 a 100)
Peso al inicio (kg), mediana (rango)	70,2	(46,5 a 95,7)
IMC al inicio (kg), mediana (rango)	25,6	(17,5 a 35,5)
Masa de grasa (kg), mediana (rango)	18	(5,2 a 34,8)
Masa magra (kg), mediana (rango)	52,6	(35,9 a 72,8)
Agua corporal (l), mediana (rango)	38,5	(26,3 a 53,3)

g: gramos; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal; rango (máximo a mínimo). \*Pacientes con malnutrición moderada o en riesgo de malnutrición.

\*\*Incluye: neoplasias de laringe (tres pacientes), orofaringe (tres pacientes) y nasofaringe (dos pacientes).

## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

De acuerdo al tipo de tumor, la puntuación total de aceptabilidad del suplemento nutricional en la primera visita fue de 21 (IQR: 18 a 23) para el cáncer de pulmón, 20,5 (IQR: 19 a 22) para el

cáncer ORL, 20 (IQR: 18,5 a 21,5) para el cáncer de mama, 20 (IQR: 17 a 23) para el linfoma no Hodgking, 22 (IQR: 20 a 24) para el cáncer de colon y recto y 20 (IQR: 20 a 20) para el cáncer de cuello uterino. La aceptabilidad del suplemento nutricional no se diferenció significativamente entre diferentes tipos de tumor.

La cumplimentación con la toma del soporte nutricional en todos los tipos de tumor fue del 100%.

## Asociación entre aceptabilidad y datos antropométricos

La aceptabilidad del primer día de suplementación alimentaria correlacionó significativamente con la ganancia de peso ( $Rho = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) e IMC ( $Rho$  Spearman =  $0,37$ ;  $p < 0,05$ ). No se observaron correlaciones significativas entre la aceptabilidad y el incremento de la ingesta de proteínas (Fig. 2).

Los ítems de la escala Madrid que presentaron una mayor correlación con la ganancia de peso fueron: el aspecto del suplemento ( $Rho = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), el sabor ( $Rho = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), el sabor después de tragar ( $Rho = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), la sensación de saciedad ( $Rho = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) y la valoración global del suplemento ( $Rho = 0,31$ ;  $p < 0,1$ ).

## ANÁLISIS DE SEGURIDAD

Diecisiete pacientes (56,7%) presentaron AA durante el estudio. Según lo indicado previamente, en once pacientes (36,7%) fueron gastrointestinales y en diez pacientes (33,3%) se observaron no gastrointestinales. Solo en dos casos (6,7%) estos AA estuvieron relacionados con la suplementación y se trató de AA gastrointestinales (distensión abdominal con náuseas y diarrea). Todos los acontecimientos no gastrointestinales estuvieron relacionados con la enfermedad de base o el tratamiento antineoplásico (bajo recuento de linfocitos, hipoalbuminemia y hipercolesterolemia). Ningún paciente falleció durante el estudio y solo en un paciente se observó la progresión de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Los pacientes mostraron un nivel de cumplimentación con el suplemento nutricional hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 y de bajo volumen del 100% (IC 95%: 88,6 a 100%). Revisiones sistemáticas recientes han descrito niveles de cumplimentación media con suplementos nutricionales orales del 78% (rango: 37% a 100%) (16), lo que sugiere que el suplemento estudiado presenta unos niveles de cumplimentación superiores a lo observado en la mayor parte de estas publicaciones.

Los resultados de cumplimentación fueron coherentes con el elevado grado de aceptación del suplemento (ningún sujeto realizó una valoración negativa respecto a su sabor, olor, apariencia o evaluación global) y la mejora del estado nutricional de los pacientes (aumento de peso, IMC e ingesta de proteínas). No se observó desplazamiento de la dieta.

**Tabla III. Evolución de las variables antropométricas y de ingesta**

Variables	Periodo, mediana (IQR)		Mediana de la diferencia	
	Previo**	Suplementación**	IC 95%	p-valor
<i>Antropométricas</i>				
Peso (kg)	70,2 (58,9 a 80,4)	70,6 (59,2 a 80,9)	0,2 (0 a 0,7)	0,032
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 (23 a 27,6)	25,7 (23,1 a 27,9)	0,1 (0 a 0,4)	0,011
% pérdida peso*	2,82 (0 a 6,7)	2,4 (-1,13 a 6,02)	-0,2 (0 a -0,9)	0,036
<i>Ingesta</i>				
Calorías (kcal)	1.918,1 (1.574,3 a 2.335)	1.953,1 (1.647,1 a 2.431)	195,1 (-26,9 a 381,9)	0,128
Proteínas (g)	67,6 (53,6 a 80,4)	78,9 (56,2 a 94,1)	6,2 (1,1 a 19,1)	0,02
H. de carbono (g)	218,2 (188,4 a 233)	205,25 (162,5 a 284)	9,1 (-30,2 a 27,2)	0,951
Lípidos (g)	83,3 (62,3 a 119)	82,8 (72,3 a 113)	18 (-3,1 a 26,6)	0,153

En la tabla se observa que la mediana del peso, el IMC, el % de pérdida de peso y las proteínas fueron estadísticamente diferentes ( $p < 0,05$ ) en el periodo de suplementación respecto al periodo previo. Para peso, IMC y proteínas se observa un incremento en el periodo de suplementación. Para el % de pérdida de peso se observa un decremento en el periodo de suplementación, lo que significa un aumento de peso. g: gramos; IC 95: intervalo de confianza del 95%; kcal: kilocalorías; kg: kilogramos; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil (percentil 25 a percentil 75). El análisis se ha realizado con la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. \*% pérdida de peso respecto al peso habitual:  $(p. habitual - p. actual) / p. habitual * 100$ . \*\*Los valores del periodo previo corresponden a la mediana de los tres días previos a la suplementación. Los valores en el periodo de suplementación corresponden a la última medición de este periodo.

Por otra parte, la suplementación presentó un buen perfil de tolerabilidad en el estudio. Solo se observaron dos acontecimientos gastrointestinales relacionados. Estos pudieron ser revertidos modificando la pauta de la suplementación, sin prescribir medidas terapéuticas adicionales. Estos dos pacientes padecían trastornos gastrointestinales previos clínicamente relevantes (tributarios de tratamiento quirúrgico), lo cual sugiere que este tipo de pacientes debe tener un seguimiento especial durante la suplementación con el producto.

Nuestro estudio tuvo un periodo de tratamiento máximo de seis días. Algunos autores han relacionado un mayor tiempo de suplementación con una disminución de la aceptabilidad del suplemento (19), lo que sugeriría que esta disminución podría conllevar también un menor cumplimiento de la pauta del suplemento. Sin embargo, diferentes publicaciones (16,20) con seguimientos máximos de entre cuatro y 365 días no encontraron una relación entre la duración de la suplementación y la cumplimentación. En este sentido, nuestros resultados revelan que la adherencia al suplemento fue igual durante todo el seguimiento del estudio. Además, se observó una elevada correlación entre la aceptabilidad del suplemento al inicio y al final ( $r = 0,98$ ).

Respecto a las diferencias con la bibliografía, la mayor parte de estudios oncológicos revisados fueron en pacientes con cánceres de cabeza y cuello y del sistema digestivo (16,21,22), mientras que los estudios no oncológicos fueron en ancianos pluripatológicos (16). Aunque el riesgo de malnutrición se ha asociado en mayor medida con este tipo de patologías (2,23,24), no se han observado diferencias en la adherencia a la suplementación entre los diferentes tipos de pacientes (e.g., ancianos, oncológicos, enfermedades respiratorias, fracturas, enfermedades renales) (16), en la línea de los resultados que observamos. También se sugiere que los pacientes oncológicos presentan un elevado cumplimiento de los tratamientos orales debido a la gravedad de

su enfermedad (25). Las características que se han asociado a una buena cumplimentación con suplementos orales son: ser tratado en un marco asistencial comunitario (respecto al hospitalario [67% frente a 80%]), la elevada motivación en pacientes oncológicos (mediana de cumplimentación entre estudios del 85%, rango: 72-93% [25]), una menor edad en el momento de la suplementación y el alto contenido calórico de la suplementación con un mejor cumplimiento de la pauta de suplementación oral (16). Sin embargo, el grado de cumplimiento de nuestros resultados fue superior al cumplimiento en estudios previos realizados en el mismo marco asistencial y con población oncológica (67% y 85%).

Es destacable que la aceptabilidad del suplemento en la primera toma correlacionó significativamente con el aumento de peso en el estudio, observándose que los ítems que mostraron una mayor asociación con la ganancia de peso fueron el aspecto general de la bebida y su sabor. De acuerdo con otros estudios (11,14,26), este resultado enfatiza la importancia de factores como la presentación y la palatabilidad del suplemento en su eficacia para revertir la malnutrición del paciente, aunque nuestra hipótesis es que esta correlación observada es debida a un fenómeno de aversión condicionada al gusto (27) en el que el malestar gastrointestinal del paciente se asocia al suplemento administrado. Los tres pacientes discontinuados fueron los que presentaron acontecimientos gastrointestinales más severos y un menor grado de aceptabilidad del producto, recibieron una menor dosis del mismo y mostraron una menor ganancia de peso. Estos resultados subrayan la relación entre el malestar (o bienestar) experimentado por el paciente en el momento de la toma y su percepción del producto (27). En este sentido, existe la recomendación de que el paciente coma en un entorno muy placentero, en el cual se preste atención a la presentación de la comida (28).

Diferentes autores han indicado la importancia que tienen para la mejora de la cumplimentación las estrategias de comunicación

del equipo médico (29). En este estudio no es posible descartar que el elevado nivel de cumplimentación observado esté relacionado con las características específicas del equipo investigador. También cabe subrayar que los beneficios de la suplementación no se han comparado con otros suplementos nutricionales existentes en una misma cohorte de pacientes con cáncer. Por lo tanto, los resultados del estudio sugieren que el suplemento nutricional hiperproteico, hipercalórico, rico en omega 3 y de bajo volumen analizado presenta una elevada cumplimentación y aceptabilidad en pacientes con cáncer, aunque es necesaria la realización de futuros estudios controlados multicéntricos para valorar su eficacia en comparación con otros productos nutricionales y bajo diferentes prácticas clínicas.

## CONCLUSIÓN

La aceptabilidad y cumplimentación elevadas observadas con el suplemento nutricional específico resultaron estar asociadas con la mejora del estado nutricional de los pacientes de cáncer, logrando, además, recuperar la pérdida de peso sin presentar problemas gastrointestinales severos y sin que se diera desplazamiento de la ingesta.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Scienco Klinico su soporte en los aspectos estadísticos y de redacción médica y a Nestlé Health Science la subvención de la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25(2):245-59.
- Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102(6):966-71.
- Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: A sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016;24(1):429-35.
- Allen DA HM. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):28.
- Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: A systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007;97(5):823-31.
- Van der Meij BS, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, Van Leeuwen PA. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: A systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2011;94(5):1248-65.
- De Luis DA, De la Fuente B, Izaola O, Martín T, Cuellar L, Terroba MC. Clinical effects of a hypercaloric and hyperproteic oral supplement enhanced with W3 fatty acids and dietary fiber in postsurgical ambulatory head and neck cancer patients. *Nutr Hosp* 2014;31(2):759-63.
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371-85.
- Raatz SK, Redmon JB, Wimmergren N, Donadio JV, Bibus DM. Enhanced absorption of n-3 fatty acids from emulsified compared with encapsulated fish oil. *J Am Diet Assoc* 2009;109(6):1076-81.
- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-86.
- Rahemtulla Z, Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Frost G, et al. The palatability of milk-based and non-milk-based nutritional supplements in gastrointestinal cancer and the effect of chemotherapy. *Clin Nutr* 2005;24(6):1029-37.
- Bell EA, Roe LS, Rolls BJ. Sensory-specific satiety is affected more by volume than by energy content of a liquid food. *Physiol Behav* 2003;78(4-5):593-600.
- Rolls BJ, Roe LS. Effect of the volume of liquid food infused intragastrically on satiety in women. *Physiol Behav* 2002;76(4-5):623-31.
- Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Supl 2):S84-91.
- Roca-Rodríguez MM, García-Almeida JM, Lupiáñez-Pérez Y, Rico JM, Toledo M, Alcaide-Torres J, et al. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. *Oncol Rep* 2014;31(1):405-14.
- Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31(3):293-312.
- A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med* 2001;20(6):859-66.
- JM D. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 6. Estimación de parámetros: intervalos de confianza y tamaño de las muestras. Barcelona: Signo; 2008. p. 94.
- Gallagher P, Tweedle DE. Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1983;7(4):361-3.
- Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009;19(2):145-52.
- Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterol* 2002;122(7):1763-70.
- Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: A phase II trial. *Support Care Cancer* 2007;15(3):301-7.
- Sanz Paris A, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Martín Á, Matía P, et al. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. *Nutr Hosp* 2013;28(3):592-9.
- Gómez Valiente da Silva H, Fonseca de Andrade C, Bello Moreira AS. Dietary intake and nutritional status in cancer patients; comparing adults and older adults. *Nutr Hosp* 2014;29(4):907-12.
- Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: A comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;11(6):1189-97.
- Stubbs RJ, Whybrow S. Energy density, diet composition and palatability: Influences on overall food energy intake in humans. *Physiol Behav* 2004;81(5):755-64.
- Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Méndez-Sánchez N. Neural pathophysiology of cancer anorexia. *Nutr Hosp* 2011;26(4):677-84.
- Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome - When all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(3):158-65.
- Khan G, Moss RA, Braith F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: Implications for optimal patient management. *Cancer Manag Res* 2014;6:93-103.