



Revisión

Inmunonutrición del paciente quirúrgico en los procedimientos *fast-track*: revisión de la evidencia y algoritmo adaptado

Immunonutrition in fast-track surgical patients — Evidence review and adapted algorithm

Carmen Gómez Candela¹, Samara Palma Milla¹, Elena Carrillo Lozano², Marcello Di Martino³, Natalia González Alcolea⁴, Juana Olivar Roldán⁵, Alejandro Suárez de la Rica⁶, David Pestaña Lagunas⁷

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ³Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ⁴Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid. ⁶Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁷Servicio de Anestesia-Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid

Resumen

El estrés quirúrgico predispone a los pacientes a la disfunción inmune y a un mayor riesgo de infección. Los pacientes quirúrgicos desnutridos presentan una mayor morbilidad posoperatoria, mayores tasas de reingreso y costes hospitalarios más elevados. En las guías de la ESPEN se asocia el uso de una fórmula inmunomoduladora a una reducción significativa de los problemas de la cicatrización de heridas, de los fallos de la sutura y de las complicaciones infecciosas y globales. Varios autores han sugerido que, dado que la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la inmunonutrición se han realizado en un entorno perioperatorio tradicional, sería interesante investigar su eficacia en un entorno más controlado, como en el protocolo ERAS (*Enhanced Recovery after Surgery*). El objetivo de este trabajo es: a) definir el papel que debe jugar la inmunonutrición en los protocolos ERAS sobre la base de la mejor evidencia científica; b) analizar las dificultades que siguen existiendo en la práctica clínica real para realizar el cribado del riesgo nutricional del paciente; c) proponer unos algoritmos adaptados a las características de nuestro entorno sobre el cribado, la valoración y el tratamiento nutricional del paciente quirúrgico en modalidad *fast-track*.

Palabras clave:

Nutrición enteral.
Inmunonutrición.
Inmunomodulación.
Protocolo ERAS.
Cirugía.

Abstract

Surgical stress predisposes patients to have immune dysfunction and an increased risk of infection. Malnourished surgical patients have higher postoperative morbidity and mortality rates, higher readmission rates, and higher hospital costs. The use of an immunomodulatory formula is associated in the ESPEN guidelines with a reduction in wound healing problems, suture failure, and infectious and global complications. Several authors have suggested that, since most clinical trials evaluating the efficacy of immunonutrition have been carried out in a traditional perioperative setting, it would be interesting to investigate its efficacy in a more controlled setting, such as in the ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) protocol. The objective of this work was: a) to define the role that immunonutrition should play in ERAS protocols based on the best scientific evidence available; b) to analyze the difficulties that continue to exist in real-life clinical practice to screen the nutritional risk of patients; c) to make a proposal of algorithms adapted to the characteristics of our environment regarding the screening, assessment, and nutritional treatment of surgical patients in fast-track surgery.

Keywords:

Enteral nutrition.
Immunonutrition.
Immunomodulation.
Enhanced Recovery
After Surgery
protocol. Surgery.

Recibido: 21/10/2020 • Aceptado: 26/01/2021

Agradecimientos: el apoyo económico para este estudio provino de una subvención sin restricciones de Nestlé Health Science Spain (Nestlé España S.A.) y se contó con el apoyo técnico de Carlos Masdeu (Profármaco-2 S.L.). Todos los autores declaran su independencia del organismo patrocinador en el análisis de resultados y la recopilación de conclusiones, y niegan cualquier conflicto de interés con las organizaciones mencionadas anteriormente. Los autores son miembros del Comité Científico y participaron en el desarrollo del concepto y en el diseño de la revisión. Todos los autores participaron en las discusiones, el análisis y la redacción del manuscrito final. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Gómez Candela C, Palma Milla S, Carrillo Lozano E, Di Martino M, González Alcolea N, Olivar Roldán J, Suárez de la Rica A, Pestaña Lagunas D. Inmunonutrición del paciente quirúrgico en los procedimientos *fast-track*: revisión de la evidencia y algoritmo adaptado. *Nutr Hosp* 2021;38(3):601-621

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03405>

Correspondencia:

Carmen Gómez Candela. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: cgcandela@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El estrés quirúrgico predispone a los pacientes a la disfunción inmune y a un mayor riesgo de infección. Este riesgo es aun mayor cuando el paciente está desnutrido antes de la agresión quirúrgica (1-2). Un estado nutricional subóptimo predice, de manera independiente, peores resultados posquirúrgicos, y los pacientes quirúrgicos desnutridos presentan una mayor morbimortalidad posoperatoria, mayores tasas de reingreso y costes hospitalarios más elevados (3).

A lo largo de las últimas décadas se han estudiado diversas estrategias nutricionales con la finalidad de paliar los efectos de la desnutrición sobre la función inmunitaria y prevenir la aparición de complicaciones en el paciente quirúrgico. Una de estas aproximaciones es la inmunonutrición.

La inmunonutrición se define como "la administración de nutrientes que tienen efectos tanto nutritivos como farmacológicos, con la finalidad de contrarrestar la desnutrición y la disfunción inmune" (4). Cuando esos nutrientes se administran en cantidades superiores a las fisiológicas con el objetivo de inducir efectos farmacológicos, pasan a ser denominados inmunonutrientes (4). Los inmunonutrientes que se han estudiado con mayor profundidad aparecen en la tabla I.

Sin embargo, es importante tener presente, además de los inmunonutrientes y para asegurar el beneficio clínico, otros factores como el momento de la administración (pre-peri-posoperatorio) o la duración del tratamiento, que también van a influir en la eficacia de la intervención (3). Al mismo tiempo, los inmunonutrientes administrados de manera aislada no han logrado el mismo nivel de eficacia clínica que los estudios que combinan varios inmunonutrientes en una concentración determinada, sugiriendo: a) que se produce una acción sinérgica entre ellos (3,5) y b) que algunas formulaciones son más eficaces que otras en la prevención de complicaciones posteriores a la cirugía.

Toda esta complejidad inherente a la inmunonutrición se suma a la ya existente para mantener al paciente adecuadamente nutrido en el entorno perioperatorio; por ejemplo, en sus dos primeras semanas de estancia en la UCI, el paciente crítico quirúrgico recibe tan solo el 50 % de las calorías pautadas por su médico (6).

Se ha demostrado que una terapia nutricional perioperatoria adecuada mejora específicamente los resultados de la cirugía gastrointestinal oncológica, donde se dan las tasas más elevadas de desnutrición basal (aparece hasta en un 65 % de los casos). Las guías ESPEN recomiendan la administración perioperatoria, o al menos posoperatoria, de fórmulas específicas enriquecidas con inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos omega-3 y ribonucleótidos) a los pacientes desnutridos sometidos a una cirugía mayor oncológica. Y el uso de una fórmula inmunomoduladora se asocia a una reducción significativa de los problemas de cicatrización de las heridas, de los fallos de las suturas y de las complicaciones infecciosas y globales (7).

Las intervenciones nutricionales (pre y posoperatorias) tienen un papel clave en todos los pacientes quirúrgicos en general, y pueden mejorar los propios resultados quirúrgicos, así como reducir la morbilidad infecciosa y la mortalidad (8), y mejorar la cicatrización de la herida quirúrgica (9). También se ha identificado la ingesta oral precoz como determinante independiente de la recuperación temprana después de numerosos tipos de cirugía mayor abdominal (3).

Varios autores han sugerido que, dado que la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la inmunonutrición se han realizado en un entorno perioperatorio tradicional, sería interesante investigar su eficacia en un entorno más controlado, como es el caso del protocolo ERAS (*Enhanced Recovery after Surgery*).

En nuestro país, en el año 2007 se creó el grupo multidisciplinar español de rehabilitación multimodal (GERM), cuyo principal propósito ha sido la realización de una guía de práctica clínica perioperatoria amparada en la medicina basada en la evidencia científica, y que ha desarrollado la vía clínica de la recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA), al amparo del Ministerio de Sanidad (10).

Según las recomendaciones emitidas recientemente por las guías de cuidados perioperatorios en cirugía colónica electiva, según el protocolo ERAS, publicadas en la revista *World Journal of Surgery* en 2019, hay numerosos aspectos del protocolo que tienen que ver con la valoración e intervención nutricional, como el cribado y la valoración, y el soporte preoperatorio si se precisa, el ayuno preoperatorio y la sobrecarga de carbohidratos, el inicio precoz de la ingesta oral y el soporte posoperatorio y al alta, si es necesario (11).

Tabla I. Inmunonutrientes más estudiados en la bibliografía y su principal mecanismo de acción. Adaptada de Grimble y cols., 2005 (4)

Inmunonutriente	Principales mecanismos de acción
Ácidos grasos omega-3	Efecto antiinflamatorio al suprimir la producción de citocinas proinflamatorias; revierten la inmunosupresión
Aminoácidos azufrados (metionina, cisteína y derivados)	Mejoran las defensas antioxidantes a través de la síntesis de glutatión o la "protección" del glutatión disponible a través de la provisión de otros grupos sulfhidrilo para interactuar con las moléculas oxidantes
Glutamina	Nutriente esencial para las células inmunes; mejora la función de barrera intestinal y es un precursor no-sulfhidrilo del glutatión
Arginina	Precursor del óxido nítrico; mejora la función y el número de linfocitos T y estimula la producción de hormona del crecimiento
Nucleótidos	Precusores de ADN y ARN; mejoran la función linfocitaria

El objetivo del trabajo de este grupo multidisciplinar compuesto por cirujanos, anestesiólogos y endocrinólogos expertos en nutrición, todos ellos con conocimiento y experiencia previa en los protocolos ERAS o *fast-track*, es triple:

1. Definir el papel que debe jugar la inmunonutrición en los protocolos ERAS sobre la base de la mejor evidencia científica.
2. Analizar las dificultades que siguen existiendo en la práctica clínica real para realizar el cribado del riesgo nutricional del paciente.
3. Proponer unos algoritmos adaptados a las características de nuestro entorno para el cribado, la valoración y el tratamiento nutricional del paciente quirúrgico en modalidad *fast-track*.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo ha sido realizado por un equipo multidisciplinar de 8 miembros, especialistas en anestesiología y reanimación, en cirugía general y en endocrinología y nutrición. A continuación se detallan las fases que se han seguido a fin de conseguir los objetivos propuestos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed® con el objetivo de identificar aquellos artículos relevantes publicados en los 10 años anteriores al momento de la búsqueda (período: julio de 2009 a julio de 2019). La búsqueda incluía los términos “*immunonutrition*”, “*ERAS*”, “*enhanced recovery*” y “*fast track*” como palabras clave, así como *Medical Subject Headings* (MeSH), resultando en 161 resultados. Se incluyeron también en el análisis 13 guías de práctica clínica relevantes de las principales sociedades científicas implicadas.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó un cribado de los resultados a partir de los títulos y resúmenes, excluyendo aquellos resultados duplicados o correspondientes a publicaciones fuera del alcance de la revisión, resultando en 86 publicaciones. Los criterios de inclusión y exclusión de estudios fueron los especificados en la tabla II.

Se obtuvo el texto completo de todas las publicaciones y se eliminaron 2 por corresponder a análisis retrospectivos, incluyéndose finalmente en el análisis 84 publicaciones. El esquema correspondiente al flujo de selección y exclusión de publicaciones se muestra en la figura 1.

Los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión pueden consultarse en el anexo I.

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Se examinaron, revisaron y calificaron las publicaciones resultantes, tabulando la información y las características de todos los candidatos mediante un formulario de extracción de datos que contenía: características básicas de cada estudio (primer autor, año de publicación, tamaño de la muestra, edad de los participantes), diseño del estudio (aleatorización, control, cegamiento, brazos del ensayo), intervención (elementos incluidos en la fórmula de inmunonutrición, duración del soporte nutricional, momento pre, peri o posoperatorio), resultados de interés (resultados clínicos, indicadores inmunológicos y bioquímicos, etc.) y, finalmente, sesgos y limitaciones del estudio. La calidad metodológica de los ensayos clínicos se evaluó cuantitativamente según

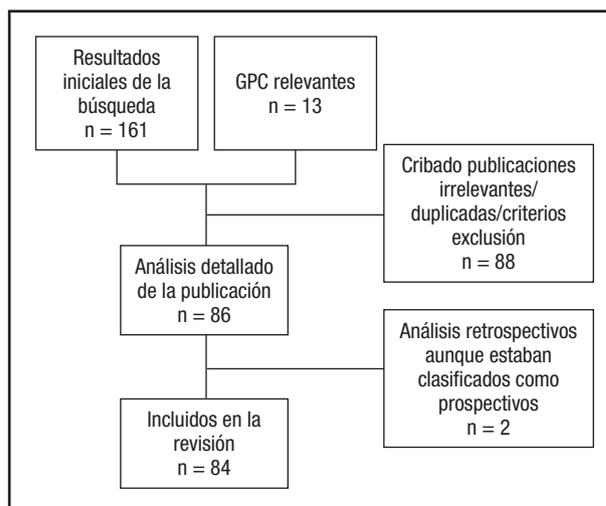


Figura 1.

Esquema resumen de la selección y exclusión de los resultados bibliográficos de la revisión.

Tabla II. Criterios de inclusión y exclusión de publicaciones en la revisión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Trabajos prospectivos o metaanálisis – Publicados en español o inglés – Cirugía de cabeza y cuello, gastrointestinal, urológica y ginecológica – Estudios con fórmulas enriquecidas con inmunonutrientes 	<ul style="list-style-type: none"> – Estudios en los que los inmunonutrientes se administraban de manera aislada (fuera de una fórmula) o fuera de la práctica clínica habitual – Estudios en pacientes oncológicos que, además de cirugía, incluían radioterapia y/o quimioterapia concomitante – Vía parenteral

el sistema de puntuación de calidad Jadad-Oxford (12). Para la evaluación cualitativa de las recomendaciones se siguieron las pautas de adaptación del sistema de calificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE) formuladas por la ASPEN (13).

REFLEXIÓN EN EL CONTEXTO SANITARIO Y CREACIÓN DEL ALGORITMO

El análisis de las dificultades que siguen existiendo en la práctica clínica real para realizar el cribado del riesgo nutricional del paciente y la propuesta de algoritmos adaptados se llevaron a cabo usando la metodología *Design Thinking*, que ya se ha utilizado anteriormente en el diseño y optimización de intervenciones y flujos clínicos (14). En concreto, se utilizó la técnica del *Journey Mapping* para identificar los puntos de mejora en el viaje que realiza el paciente y los puntos de encuentro (y desencuentro) con los profesionales médicos, y se empleó el *Concept Development* para diseñar un algoritmo (15) que permitiera conseguir una valoración/intervención nutricional del paciente quirúrgico desde el mismo momento en que se decide la intervención, y continuar el proceso en la estrategia del protocolo *fast-track*.

METODOLOGÍA DE CONSENSO

La búsqueda de consenso entre los autores se sistematizó según una metodología Delphi mixta (16), exigiendo un porcentaje de consenso mínimo del 85 %.

RESULTADOS

RESULTADOS EN EL USO DE INMUNONUTRIENTES EN LA FASE PREOPERATORIA

Resultados obtenidos

Parámetros analíticos

Los parámetros analíticos en los que se mostraron beneficios se relacionaban con la inflamación y la respuesta inmune. Acerca de la inmunidad celular, se describió un menor descenso posoperatorio de los linfocitos CD4 (17) y una mayor proliferación estimulada de linfocitos y de diferenciación Th1/Th2 (18), sin evidencia de beneficios para la inmunidad humoral. En cuanto a la inflamación en los distintos momentos del posoperatorio, se han reportado niveles menores de PCR (19), prostaglandina E2 e interleuquinas en algunos, aunque no en todos los estudios (20). También se observaron mayores niveles de resolvina E1, mediador derivado de los omega-3 con efecto antiinflamatorio (21).

En el estudio con inmunonutrición asociada a polifenoles se evaluaba la capacidad antioxidante *in vitro*, objetivándose una mejoría en el grupo tratado (22).

Cuando se evaluó el perfil sérico de ácidos grasos, se demostró un mayor nivel de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de la ratio EPA/ácido araquidónico (AA) (18,21) asociado a la inmunonutrición.

Otros beneficios observados aisladamente fueron unos niveles posoperatorios de transferrina mayores (22) y de transaminasas menores (19).

Parámetros clínicos

a) Infección

En cinco de los trabajos se ha mostrado algún beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la reducción de las complicaciones infecciosas (7 vs. 28 %, $p = 0,034$ (17); 13,6 vs. 50 %, $p = 0,028$ (23); 40 vs. 75 %, $p = 0,025$ (21); 28 vs. 60 %, $p = 0,023$ (18)); riesgo relativo (RR) = 0,5; intervalo de confianza: 0,31-0,93; $p = 0,031$ (24)), contemplándose dentro del total la infección del sitio quirúrgico y también los focos respiratorios y de cavidad abdominal y, solo en un caso, flebitis, infección urinaria o bacteriemia (23). Dentro de estos, en el trabajo de Fujitani y cols. (24), este beneficio significativo solo era aplicable a la infección de la herida quirúrgica y al subgrupo de pacientes con pérdida de peso superior al 5 % en 3 meses. En el estudio de Manzanares y cols. (23), la significación solo se alcanzó para las complicaciones menores y los pacientes con cirugía rectal. Además de estos resultados, se observó una tendencia no significativa hacia una menor necesidad de antibióticos para la infección de la herida quirúrgica en el estudio de Barker y cols. (25).

En los trabajos de Ruiz Tovar y cols. (19) y de Nagata y cols. (22), en cirugía bariátrica y donantes de hígado, respectivamente, no se produjeron complicaciones infecciosas en ninguno de los grupos. En el estudio de Hübner hubo una mayor tasa de infecciones en el grupo de inmunonutrición (20), sin significación estadística, y en los restantes dos estudios (26,27) no hubo diferencias significativas.

En cuanto a la duración del SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), solo el estudio de Okamoto y cols. (17) en el ámbito de la gastrectomía mostró beneficios del uso de las fórmulas ($0,77 \pm 0,90$ días vs. $1,34 \pm 1,45$, $p = 0,04$). En los otros tres estudios que analizaron este dato en los ámbitos de la cirugía gastrointestinal, la gastrectomía y la duodenopancreatectomía (18,20,24), no se encontraron diferencias significativas.

b) Complicaciones posquirúrgicas

En ninguno de los estudios se demostró una reducción significativa de las complicaciones no infecciosas (17,18,21,25-27) o totales asociada a la inmunonutrición, incluyendo la fuga anastomótica. Sin embargo, en el estudio de Uno y cols. (21) se objetivó un beneficio en cuanto a la gravedad de las complicaciones totales según la clasificación de Clavien-Dindo (28).

c) Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria fue un parámetro evaluado en todos los estudios revisados. Únicamente en el estudio de

Uno y cols. (21), en el campo de la cirugía hepatobiliar, se mostró una reducción significativa de la estancia para el grupo de inmunonutrición frente al grupo no suplementado ($36,9 \pm 3,3$ días vs. $53,9 \pm 5$, $p = 0,006$). En los restantes no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

d) *Morbimortalidad y supervivencia*

Los estudios describieron la mortalidad posoperatoria (no a largo plazo) y no se mostraron diferencias significativas en relación al tratamiento con inmunonutrición. Cabe mencionar que solo en cuatro de los trabajos se produjo alguna muerte (20,25-27), estando el dato más elevado en la cirugía pancreática, con 6 de 16 pacientes en el grupo de control y ninguno en el grupo de inmunonutrición, sin significación estadística.

e) *Costes*

Dos trabajos han evaluado los costes (23,25), sin encontrar diferencias significativas.

Resultados en relación con el estado nutricional

El estado nutricional de los pacientes analizados varió entre estudios y se reportó de manera desigual.

Entre aquellos que han mostrado beneficios clínicos o analíticos, la información es variable. En el trabajo de Okamoto y cols. (17) no se describía el estado nutricional, si bien el estudio recogía a pacientes con carcinoma gástrico, en los que el riesgo de desnutrición es elevado. En el de Fujitani y cols. (24), también en el campo de la gastrectomía por carcinoma gástrico, los beneficios se demostraron solo en el subgrupo de pacientes con pérdida de peso reciente mayor del 5 %. En el de Aida y cols., el índice de masa corporal (IMC) medio fue cercano a 22 kg/m^2 , y 4 de 50 pacientes habían perdido más del 10 % de su peso; además, no presentaban alteraciones significativas de los valores medios de albúmina, prealbúmina, transferrina o *retinol binding protein* (RBP). En el estudio de Manzanares y cols. (23), el 64,3 % de la muestra se encontraba en riesgo nutricional según el *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002), y la prevalencia de la alteración de las proteínas viscerales y de los datos interpretados como desnutrición calórica fue del 31 y 60,7 %, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Nagata y cols. (22), el perfil de la población (donantes de hígado) no era *a priori* susceptible de alteraciones nutricionales y en ellos sí se demostraron beneficios analíticos. Lo mismo sucede con los datos favorables obtenidos en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica (19). En el estudio de Uno y cols. (21) no se reflejaron datos antropométricos y la albúmina media basal fue de $3,6$ a $3,7 \text{ g/dL}$.

En uno de los cuatro estudios en los que no se observaron beneficios se incluyó una mayoría de pacientes normonutridos según la Valoración Global Subjetiva (VGS), con una clasificación A en el 76 % y el 81,6 % en los grupos de tratamiento y control, respectivamente (25). En otro se incluyó por protocolo solo a pacientes normonutridos (26). En el estudio de Gade y cols. (27)

hubo un 40 % de pacientes clasificados como "en riesgo nutricional" según el NRS 2002. En el estudio de Hubner y cols. (20), los pacientes incluidos tenían desnutrición grave conforme al cribado NRS-2002 mayor o igual que 3. No obstante, este fue el estudio en el que la adherencia a la suplementación fue más baja.

En definitiva, no se puede deducir una estratificación de los beneficios según el estado nutricional, si bien es cierto que, en los pacientes normonutridos, no se ha logrado demostrar ningún beneficio a nivel clínico, a excepción de la pérdida de peso en la cirugía bariátrica.

Como conclusión, los datos apuntan a posibles beneficios de la inmunonutrición preoperatoria, fundamentalmente en términos de complicaciones infecciosas y de parámetros relacionados con la respuesta inmune y la inflamación. No obstante, la extracción de conclusiones se ve limitada por la heterogeneidad en factores como las patologías evaluadas, los resultados para una misma patología o el estado nutricional de los pacientes, así como la duración de la intervención, el tratamiento de los grupos de control y los resultados evaluados. Cabe reseñar que en cinco de los siete trabajos donde se reflejaba algún beneficio en relación con la administración de suplementos nutricionales orales, la comparación se realizó con la ausencia de suplementación, lo cual dificulta la atribución del efecto a la presencia de inmunonutrientes en la fórmula. Por último, el tamaño muestral de las publicaciones fue generalmente pequeño.

RESULTADOS DEL USO DE INMUNONUTRIENTES EN LAS FASES PERI Y POSOPERATORIA

Numerosos ensayos clínicos se centraron en el uso de inmunonutrientes en el periodo peri (29-41) y posoperatorio (42-45) (Anexo I). Únicamente en el trabajo de Moya y cols. se empleó la inmunonutrición dentro de un protocolo ERAS (34).

Resultados obtenidos

Parámetros analíticos

Muchos de los estudios mostraron datos bioquímicos sugestivos de mejoría de la función inmunitaria, sin que se encontrase ninguna traducción clínica. Los estudios sugerían que la reducción del recuento linfocitario y de las células T ocurre ya desde el momento de la inducción anestésica, y que estas variables disminuyen en los primeros 5 días del posoperatorio. La optimización de estos parámetros podría jugar un papel protector frente a las complicaciones infecciosas, y la reducción de linfocitos se asocia a una mayor morbilidad. Hamza y cols. (31), Hamilton y cols. (33) y Klek y cols. (43-45) evidenciaron un aumento del recuento linfocitario: en concreto, de los linfocitos CD4 (30,31). Las cifras de TNF- α e IL-6 fueron menores, pero sin alcanzar la significación estadística (salvo Mudge y cols. [32]). Existe cierta tendencia a mantener o incrementar, sin significación estadística, los niveles de albúmina plasmática, prealbúmina y transferrina

(salvo el aumento de la prealbúmina (29) y el aumento de las proteínas en los pacientes desnutridos con tratamiento prolongado [41]). Adicionalmente, la inmunonutrición podría modificar favorablemente otros parámetros bioquímicos como la concavalina (Con A), la fitohemaglutinina (PHA) y los niveles de EPA y ácido descosaheptaenoico (DHA) (36,39,41).

Parámetros clínicos

a) Infección

En general, hay una tendencia hacia la disminución de la tasa de infecciones que alcanza significación estadística (11,7 % vs. 31,3 %, $p = 0,021$ (29); 0-11,5 %, $p = 0,006$ (34); 28,3 % vs. 39,2 %, $p = 0,04$ (43-45); 23,5 % vs. 56,3 %, $p = 0,05$ (40)). En este apartado se incluye fundamentalmente la infección del sitio quirúrgico, aunque algunos trabajos recogieron una disminución de infecciones pulmonares y urinarias (29).

b) Complicaciones posquirúrgicas

Las publicaciones quedan divididas en resultados favorables (29,30,33,38,42-45) o no significativos (34,36,37,39-41) en cuanto a morbilidad. Factores que podrían influir en el resultado son el estado nutricional y el momento del posoperatorio en que se midió la presencia de complicaciones; dos trabajos encontraron diferencias solo en el posoperatorio tardío (30,33). Por otro lado, el trabajo de Miyauchi y cols. no mostró diferencias en la tasa de complicaciones ni en la gravedad de las mismas analizando el manejo pre o perioperatorio (36). En cuanto a la dehiscencia anastomótica, en general se incluyó en el apartado de las complicaciones posquirúrgicas, aunque en algún caso se englobó dentro de las infecciosas. Dos trabajos mostraron una disminución significativa de la tasa de fugas (29,30), aunque en la mayoría no se hallaron diferencias (34,36,39). Por último, Scislo y cols. objetivaron un menor número de complicaciones por paciente y una menor tasa de complicaciones respiratorias (42).

c) Estancia hospitalaria

Se halló una disminución significativa de la estancia media en 5 de los trabajos (29,30,37,40,44), no así en el resto (32,34,35,39,41). Habría que destacar que los estudios con mayores tamaños muestrales no mostraron diferencias significativas (32,34).

d) Mortalidad y supervivencia

Tres ensayos clínicos hallaron una disminución de la mortalidad posoperatoria (42,44,45). Otros trabajos no encontraron diferencias en la mortalidad precoz (30,32,34) ni a largo plazo (35).

Resultados en relación con el estado nutricional

Los resultados obtenidos varían en función del estado nutricional de los pacientes incluidos. En relación al uso de inmuno-

nutrición en los pacientes normonutridos existe controversia. De hecho, muchos de los estudios en los que la inmunonutrición no mostró efectos clínicos significativos fueron realizados en pacientes bien nutridos, mientras que aquellos estudios realizados en pacientes con desnutrición de moderada a grave mostraron una reducción de las complicaciones (42-45). En el estudio de Klek y cols. de 2014 no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la morbilidad posquirúrgica (44). Sin embargo, el análisis del subgrupo desnutrido reveló el impacto positivo de la inmunonutrición enteral en la reducción de las complicaciones (28,3 vs. 39,2 %, respectivamente; $p = 0,043$) y la estancia hospitalaria.

Algunos autores consideran que, en los pacientes normonutridos, la suplementación a corto plazo en el posoperatorio sería por sí sola inútil pero que, sin embargo, el manejo perioperatorio durante 7 días podría ofrecer ciertas ventajas en términos de disminución de las complicaciones posquirúrgicas. Por otro lado, Hamza y cols. sugieren que el abordaje preoperatorio es preferible en los pacientes normonutridos, mientras que el abordaje perioperatorio sería más adecuado para los pacientes desnutridos, asociando una reducción relativa del 50 % en las complicaciones posoperatorias en comparación con el uso aislado preoperatorio (31).

Como conclusión, parece claro que el estado nutricional influye en los resultados posoperatorios, beneficiándose fundamentalmente los pacientes con desnutrición y no quedando claro cuál es la estrategia óptima (tratamiento pre, peri o posoperatorio, duración y dosis). La opción de que los pacientes normonutridos también puedan beneficiarse de este tipo de soporte nutricional todavía no se ha demostrado de manera convincente.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS

Se incluyeron en la presente revisión 17 metaanálisis publicados entre los años 2010 y 2018. Los metaanálisis incluidos en la revisión pueden consultarse en el anexo II.

En general, la mayoría de estudios no se realizaron dentro de protocolos *fast-track*. En los dos trabajos que incluían en dicho protocolo la inmunonutrición se observó una reducción de las infecciones de la herida quirúrgica, de modo que sus autores sugieren que dicho soporte nutricional podría ser más efectivo en caso de emplearse en los protocolos *fast-track*.

En todos los estudios revisados, el aporte de la inmunonutrición por vía oral/enteral se comparaba frente al soporte nutricional estándar o la alimentación oral. La composición de la inmunonutrición, en la mayoría de los estudios, era una mezcla de arginina, ácidos omega-3 y nucleótidos en diferentes concentraciones, dependiendo de la fórmula nutricional, aunque en algunos trabajos analizados por los metaanálisis se administraban los inmunonutrientes de forma aislada. No se reflejaba el estado nutricional en todos los estudios incluidos y los criterios de diagnóstico nutricional empleados eran heterogéneos. Respecto al momento de administración del soporte nutricional, este se indicaba preoperatoriamente y/o posoperatoriamente.

Algún trabajo sugería el empleo de la inmunonutrición al menos 3 días antes y preferiblemente 5-7 días antes de la intervención quirúrgica, así como su continuación posoperatoria si fuera posible. El trabajo publicado en 2010 por Marik y cols. (46), y que incluye pacientes malnutridos y con alto riesgo nutricional que se intervienen de cáncer gastrointestinal, de cabeza y cuello, de cirugía abdominal y de cirugía cardíaca, recomiendan el inicio preoperatorio puesto que, tras la intervención quirúrgica, pueden surgir problemas de tolerancia gastrointestinal.

El metaanálisis más relevante respecto al momento de administración es el de Osland de 2014, que incluye 20 estudios en pacientes con neoplasia gastrointestinal y hepática, y concluye que la administración perioperatoria y posoperatoria reduce las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria (47). No se especifica durante qué intervalo de tiempo debe administrarse la inmunonutrición, si bien las vías de administración son heterogéneas (vía oral, enteral) y los actuales protocolos de *fast track* no incluyen la administración rutinaria de nutrición enteral en el posoperatorio.

En el metaanálisis de 2012 de Casas y colaboradores, de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se observó una disminución significativa del número de fistulas en los pacientes tratados con dosis altas de arginina si se comparaban con los receptores de una nutrición con dosis medias de la misma (48). Uno de los trabajos incluidos en el metaanálisis concluía que la inmunonutrición prolongaba la supervivencia, siendo esta de 34,8 meses para los pacientes suplementados con inmunonutrición frente a 20,7 meses en el grupo de control. El metaanálisis posterior de 2014 de Vidal Casariego (49) y la revisión Cochrane de Howes de 2018 (50) respaldan también la reducción de las fistulas y la estancia hospitalaria en el grupo tratado con inmunonutrientes, aunque no todos los estudios incluidos eran de alta calidad metodológica.

La mayoría de los metaanálisis concluyen que la inmunonutrición reduce la estancia hospitalaria. Los trabajos como el de Song y colaboradores de 2015 (51) y el de Cheng de 2018 (52) muestran mejorías de los parámetros inmunológicos con la inmunonutrición, aunque no mejora la estancia hospitalaria. En ambos, la población incluida era de pacientes con cáncer gástrico.

El cociente de coste-efectividad de la inmunonutrición se analizó en el trabajo de Reis de 2016 (que incluía 6 estudios), encontrándose resultados positivos en cuanto al coste-efectividad y reduciéndose la estancia hospitalaria (53).

El metaanálisis que incluía más estudios es el publicado en 2017 por Probst y cols., que incluía 83 ensayos aleatorizados y controlados, y 7116 pacientes analizados, intervenidos de cirugía mayor abdominal (resección de hígado, páncreas o cirugías que implicaban anastomosis del tracto gastrointestinal). Concluía que la inmunonutrición reduce las complicaciones totales e infecciosas y la estancia hospitalaria con un grado de evidencia moderado-bajo. No demostró efectos sobre la mortalidad con un grado de evidencia alto (54).

El metaanálisis de Cerantola de 2011 incluyó 21 trabajos, 12 de los cuales fueron de alta calidad metodológica; concluyó que, tras excluir los estudios de baja calidad, la inmunonutrición administrada antes y después de la intervención quirúrgica (o

únicamente después) había reducido las complicaciones posoperatorias y la estancia hospitalaria (55). Por tanto, los autores recomiendan su uso rutinario.

Como conclusión, tras revisar los 17 metaanálisis, las principales limitaciones encontradas son la falta de registro del estado nutricional de los pacientes y, en los casos en que se ha registrado, el hecho de que se han empleado diferentes métodos de diagnóstico nutricional. Además, no se suele hacer alusión al estadio tumoral del paciente o a la administración de tratamiento neoadyuvante. En los aspectos relacionados con la inmunomodulación, habitualmente se han administrado fórmulas comercializadas con combinaciones de inmunonutrientes por vía oral o enteral, pero en algunos estudios esta se ha administrado de forma aislada. En general, en los estudios se han registrado pocos datos sobre los abandonos y en pocos trabajos se ha reflejado la participación de la industria.

RECOMENDACIONES SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En relación con la indicación de suplementación con fórmulas inmunomoduladoras en el ámbito de la cirugía, encontramos recomendaciones en distintas guías de práctica clínica (GPC):

ESPEN

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y metabolismo (ESPEN) ha publicado recientemente sus GPC sobre el soporte nutricional en la cirugía (7) y en el paciente con cáncer (56).

Para el paciente quirúrgico en general, la ESPEN recomienda, con el grado B de la escala SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), la administración perioperatoria o al menos posoperatoria de fórmulas orales/enterales específicas, enriquecidas en inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos omega-3 y ribonucleótidos), en los pacientes desnutridos candidatos a cirugía mayor oncológica (7). En lo que respecta al uso exclusivo en el preoperatorio, añade que no existe una clara evidencia que respalde su uso frente a las fórmulas estándar (grado de recomendación B/O de la escala SIGN (57), 89 % de consenso). Aunque no se presenta como una recomendación al uso, en esta GPC se recoge (dentro de un apartado de "indicaciones especiales") la integración de las fórmulas inmunomoduladoras en los protocolos ERAS sobre la base de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal (34).

En el paciente oncológico, la ESPEN (56) recomienda la administración perioperatoria de fórmulas orales/enterales específicas enriquecidas en inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos omega-3 y ribonucleótidos) en el contexto de protocolos quirúrgicos tradicionales del tubo gastrointestinal alto, con un nivel de evidencia alto y un grado de recomendación fuerte. No se hace referencia explícita al estado nutricional del paciente como requisito para la prescripción del tratamiento. Asimismo, se recomienda que el protocolo quirúrgico de elección en el paciente oncológi-

co siga las directrices ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) (recomendación fuerte, nivel de evidencia alto). Como cuestiones a resolver plantean el papel de los inmunonutrientes en el manejo de los pacientes candidatos a cirugía gastrointestinal alta dentro de los protocolos ERAS.

Sociedad ERAS

En relación a las vías ERAS®, la ESPEN, en colaboración con la Sociedad ERAS, ha publicado GPC de soporte nutricional para la cirugía colónica (58), pélvico-rectal (59), duodeno-pancreática (60) y urológica (cistectomía) (61). La propia sociedad ERAS ha publicado varias GPC, algunas de las cuales se han actualizado recientemente. Así, disponemos de GPC publicadas en los últimos 7 años para las cirugías colónica (11), onco-ginecológica (62), esofágica (63), pulmonar (64), hepática (65), bariátrica (66) y gástrica (67).

En la reciente actualización (11) de la GPC de cirugía colónica ERAS (58) se recomienda ofrecer comida y suplementos nutricionales orales desde el día de la cirugía (recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado). La inmunonutrición perioperatoria de los pacientes malnutridos es beneficiosa para los pacientes con cáncer colorrectal (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo). En la guía de cirugía ERAS pélvico-rectal (59) no se recoge una recomendación específica sobre el uso de fórmulas inmunomoduladoras.

En la cirugía duodeno-pancreática, la Sociedad ERAS recomienda (con grado débil y evidencia moderada) que el soporte nutricional con fórmulas inmunomoduladoras durante 5-7 días perioperatorios se considere sobre la base de la reducción de la tasa de complicaciones infecciosas. Si bien añade que no existía en el momento de la publicación de la GPC (2012) ningún estudio que analizara los efectos de la inmunonutrición en el contexto de la cirugía ERAS.

En el caso de la cirugía urológica, la ERAS no hace ninguna recomendación específica sobre la base de la evidencia disponible. Su papel en la reducción de la morbimortalidad de estos pacientes no se conocía cuando se publicó la guía (2013) (61).

En el caso de la cirugía onco-ginecológica (62), en las guías ERAS se hace alusión a la inmunonutrición en el apartado de "nutrición perioperatoria", en su mayoría por extrapolación del estudio sobre el colon, y se cita un único estudio realizado en pacientes con neoplasias ginecológicas (37), con resultados positivos. No se hace recomendación específica sobre el uso de las fórmulas inmunomoduladoras en el contexto de la cirugía ERAS de pacientes con neoplasias ginecológicas. Tampoco se hace recomendación específica en el caso de la cirugía bariátrica (66).

Las GPC para el manejo perioperatorio de la esofagectomía de la sociedad ERAS (63) afirman que la evidencia en torno al uso de las fórmulas inmunomoduladoras en pacientes candidatos a cirugía oncológica esofágica es conflictiva y su uso rutinario no puede recomendarse en la actualidad (recomendación fuerte, evidencia moderada).

En el caso de la cirugía torácica ERAS (64), el posicionamiento es similar, es decir: no se dispone de suficiente evidencia para

recomendar las fórmulas inmunomoduladoras frente a las fórmulas estándar, pero se cree que podrían tener algún papel en el posoperatorio de los pacientes malnutridos (recomendación débil para el posoperatorio, evidencia baja y extrapolada).

En los pacientes candidatos a cirugía hepática ERAS (65), la evidencia sobre el uso de fórmulas inmunomoduladoras es limitada (recomendación débil, evidencia baja). A este respecto se hace referencia al estudio PROPILS (68) (Clinicaltrial.gov: NCT02041871), un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en fase IV que compara dos tratamientos nutricionales (inmunomodulador y estándar) en pacientes candidatos a cirugía hepática y cuyos resultados no se han publicado aún.

Las GPC de cirugía gástrica ERAS (67) sostienen que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de fórmulas inmunomoduladoras en los pacientes candidatos a gastrectomía (recomendación débil, evidencia moderada). Añade que el posible efecto beneficioso sobre la tasa de infecciones y de complicaciones de la herida quirúrgica en los pacientes candidatos a cirugía mayor abdominal no se ha reproducido en ensayos de alta calidad metodológica y centrados en la gastrectomía.

Vía RICA

A nivel nacional contamos con la vía clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal (RICA) (10), elaborada en 2015 y posteriormente actualizada en 2018. No se recoge ninguna recomendación específica sobre el uso de fórmulas inmunomoduladoras en este contexto clínico.

En la tabla III se resumen las recomendaciones sobre el uso de la inmunonutrición en las guías de práctica clínica analizadas.

LIMITACIONES Y FUENTES DE HETEROGENEIDAD CLÍNICA Y METODOLÓGICA

Como se ha visto, el análisis y la revisión de la bibliografía (tanto de los metaanálisis como de los ensayos clínicos) realizados ponen de manifiesto que la calidad metodológica de los estudios revisados es con frecuencia baja o muy baja según las escalas de valoración de la calidad. A su vez se constata que, en el análisis de las revisiones sistemáticas, muchas de estas agrupan y comparan estudios heterogéneos clínica y metodológicamente.

Si bien la heterogeneidad estadística se analiza y considera en todos los metaanálisis revisados, las diferencias a nivel clínico y metodológico entre los estudios incluidos no se han tenido suficientemente en cuenta en los resultados de cada trabajo. De un modo parecido, las revisiones metaanalíticas examinadas no detallaban sistemáticamente cuáles eran los fallos metodológicos de los estudios que revisaban, ni ponderaban su posible impacto sobre los resultados. En esta sección se detallan las principales fuentes de heterogeneidad a nivel clínico y metodológico halladas durante el análisis. Se describen a continuación aquellas que están frecuentemente relacionadas con el campo de la immuno-

nutrición y la nutrición enteral, a fin de que futuras investigaciones puedan tenerlas en cuenta (tanto en el diseño de los ensayos como en la ponderación en las revisiones metaanalíticas). Además de las mencionadas, toda nueva investigación debería considerar aquellos aspectos metodológicos o de diseño del estudio que son comunes a cualquier estudio científico y/o revisión sistemática (p. ej., la *CONSORT checklist* [69]).

Se han clasificado en tres categorías (Tabla IV):

- a) Relativas a la intervención nutricional.
- b) Relativas al paciente.
- c) Relativas a las variables principales del estudio.

ALGORITMOS BASADOS EN LOS RESULTADOS Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Considerando toda la revisión realizada de la bibliografía, así como las experiencias clínicas de los autores, se trabajó en consensuar un algoritmo sencillo, compartido por los diferentes especialistas implicados y que fuera viable en la práctica clínica

habitual, sin requerir un aumento de los recursos humanos para su puesta en práctica (lo cual lo haría inviable en el contexto actual de escasez de recursos en la sanidad pública). El algoritmo resultante se muestra en las figuras 2 y 3.

Algunas consideraciones previas en relación con el diseño del algoritmo:

- 1) Teniendo en cuenta las características del paciente se identifican cuatro perfiles principales según la patología de base (oncológica o no oncológica) y según la programación de la cirugía (diferida o urgente).
- 2) En nuestro entorno, si bien se reconoce el uso esporádico de la escala MUST por parte de algunos de los equipos de cirugía (que puede ser aplicada tanto por el médico como por la enfermería), su uso no está extendido ni es sistemático, y el criterio de derivación a Nutrición no está bien establecido.
- 3) Desde el colectivo de cirugía y anestesia se comenta que principalmente y de forma voluntaria se utiliza la escala MUST (70) (Fig. 4) para la valoración nutricional en la fase preoperatoria del paciente no hospitalizado candidato a

Tabla III. Resumen de las recomendaciones sobre inmunonutrición de las guías de práctica clínica analizadas

GPC, referencia y año	Posicionamiento	Grado de recomendación	Grado de evidencia
Soporte nutricional en cirugía (2017) (7)	Paciente oncológico malnutrido candidato a cirugía del TGI superior	B de la escala SIGN	2++/2+ escala SIGN
Soporte nutricional en cáncer (2017) (56)	Paciente oncológico candidato a cirugía tradicional del TGI superior	Fuerte	Alto
Cirugía pélvico rectal ERAS (2012) (59)	No incluye recomendación específica sobre la inmunonutrición		
Cirugía duodeno-pancreática ERAS (2012) (60)	Se recomienda considerar su uso en 5-7 días del perioperatorio	Débil	Moderada
Cirugía urológica, cistectomía ERAS (2013) (61)	No incluye recomendación específica sobre la inmunonutrición		
Cirugía colon ERAS (2018) (11) (Actualización de la previa de 2012) (58)	La inmunonutrición perioperatoria en pacientes malnutridos es beneficiosa para los pacientes con cáncer colorrectal	Fuerte	Bajo
Cirugía Onco-ginecológica ERAS (2019) (62)	No incluye recomendación específica sobre la inmunonutrición		
Cirugía esofágica ERAS (2019) (63)	No recomienda su uso rutinario en base a la evidencia disponible	Fuerte	Moderada
Cirugía pulmonar ERAS (2019) (64)	No puede hacerse recomendación para uso rutinario en base a la evidencia La inmunonutrición podría resultar beneficiosa en el posoperatorio de pacientes malnutridos.	Débil	Baja (extrapolada)
Cirugía hepática ERAS (2016) (65)	No puede hacerse recomendación para uso rutinario en base a la evidencia	Débil	Baja
Cirugía bariátrica ERAS (2016) (66)	No incluye recomendación específica sobre la inmunonutrición		
Cirugía gástrica ERAS (2014) (67)	No puede hacerse recomendación para uso rutinario en base a la evidencia	Débil	Moderada
Vía clínica RICA (2018) (10)	No incluye recomendación específica sobre la inmunonutrición		

Tabla IV. Principales limitaciones y fuentes de heterogeneidad clínica en los estudios revisados

Categoría	Ítem	Descripción
Tratamiento nutricional	Composición de la fórmula	La composición de la fórmula debería detallarse y estandarizarse en el estudio
		En el caso de revisiones, es recomendable incluir únicamente estudios que utilicen una composición similar
	Dosis diarias	Es necesario que las dosis diarias que reciben los pacientes en el estudio sean comparables y estén indicadas en la publicación
	Características de la fórmula de control	No es suficiente indicar que el grupo control recibe "nutrición estándar". Para una valoración adecuada del efecto de los inmunonutrientes, debería emplearse una fórmula control isoproteica e isocalórica respecto a la fórmula de estudio, e indicarlo en la publicación
	Nutrición parenteral complementaria	En caso de fórmula enteral, es necesario tener presente si se está usando nutrición parenteral complementaria y detallarlo en la publicación
	Periodo/fase	La evidencia sugiere que el momento de la intervención puede condicionar sus efectos. De este modo, es recomendable definirlo claramente en el protocolo del estudio (preoperatorio/ posoperatorio/perioperatorio)
	Vía	Debería indicarse por qué vía se administra la fórmula (oral/enteral/parenteral/combinada) y dónde se ha colocado la sonda (p. ej., yeyunostomía)
	Duración del tratamiento	La duración del tratamiento debería estar determinada en el protocolo o al menos ser comparable entre todos los pacientes a estudio. Debe explicitarse en la publicación
Cumplimiento	Debería medirse el cumplimiento del tratamiento e indicarse en la publicación (p. ej.: dosis indicada vs. dosis recibida por el paciente)	
Paciente	Tipo de cirugía	Además de qué tipo de cirugía se trata, deben detallarse y estandarizarse al máximo en el diseño del estudio otros procesos asociados a la intervención quirúrgica (p. ej., preparación colónica) y que puedan influir sobre los resultados
	Estado nutricional	Dado que el estado nutricional previo condiciona el efecto de toda intervención previa, debería tenerse en cuenta en el diseño del estudio y detallarse en la publicación
	Gravedad	La gravedad de los pacientes y/o la estimación de la morbimortalidad perioperatoria debería indicarse mediante algún indicador aceptado (p. ej.: índice de gravedad de Charlson o P-POSSUM)
	Estadio tumoral, presencia de neoadyuvancia	En caso de intervenciones oncológicas, es necesario explicitar los estadios tumorales de los pacientes del estudio, así como la administración de tratamiento neoadyuvante
	Protocolo <i>fast track</i>	Si en el estudio se está siguiendo un protocolo <i>fast-track</i> , debería indicarse en la publicación
Objetivos	Complicaciones posoperatorias	Se recomienda utilizar definiciones internacionalmente aceptadas de las complicaciones posoperatorias; p. ej.: definiciones EPCO (<i>European Perioperative Clinical Outcome</i>) que faciliten la comparación de las publicaciones en futuras revisiones
	Tiempo de estancia en el hospital	La duración de la estancia hospitalaria debería aparecer en los resultados, a ser posible especificando los días de ingreso hasta que el paciente cumple los criterios del alta, independientemente de cuando salga del hospital
	Costes	Un registro estandarizado de los costes facilitará un estudio farmacoeconómico posterior

una cirugía programada, tanto benigna como maligna. Esta escala está enfocada principalmente en valorar la variación del peso en un periodo de tiempo. Pese a no precisar pruebas analíticas y exigir muy poco tiempo para su aplicación en la visita médica, la tasa de cumplimiento por parte del equipo de cirugía y anestesia es en general bajo.

- 4) También se considera clave la determinación de la albuminemia para disponer de una imagen más fidedigna del

estado nutricional de este tipo de paciente y de su riesgo de sufrir complicaciones. Sin embargo, también se reconoce que, generalmente, no se solicita este parámetro de forma rutinaria en la analítica preoperatoria, ni por los cirujanos, ni por los anestesiólogos.

- 5) Si bien se reconoce que la responsabilidad original del cribado nutricional debe recaer en los servicios de cirugía, también es importante reconocer que, en este sentido, el

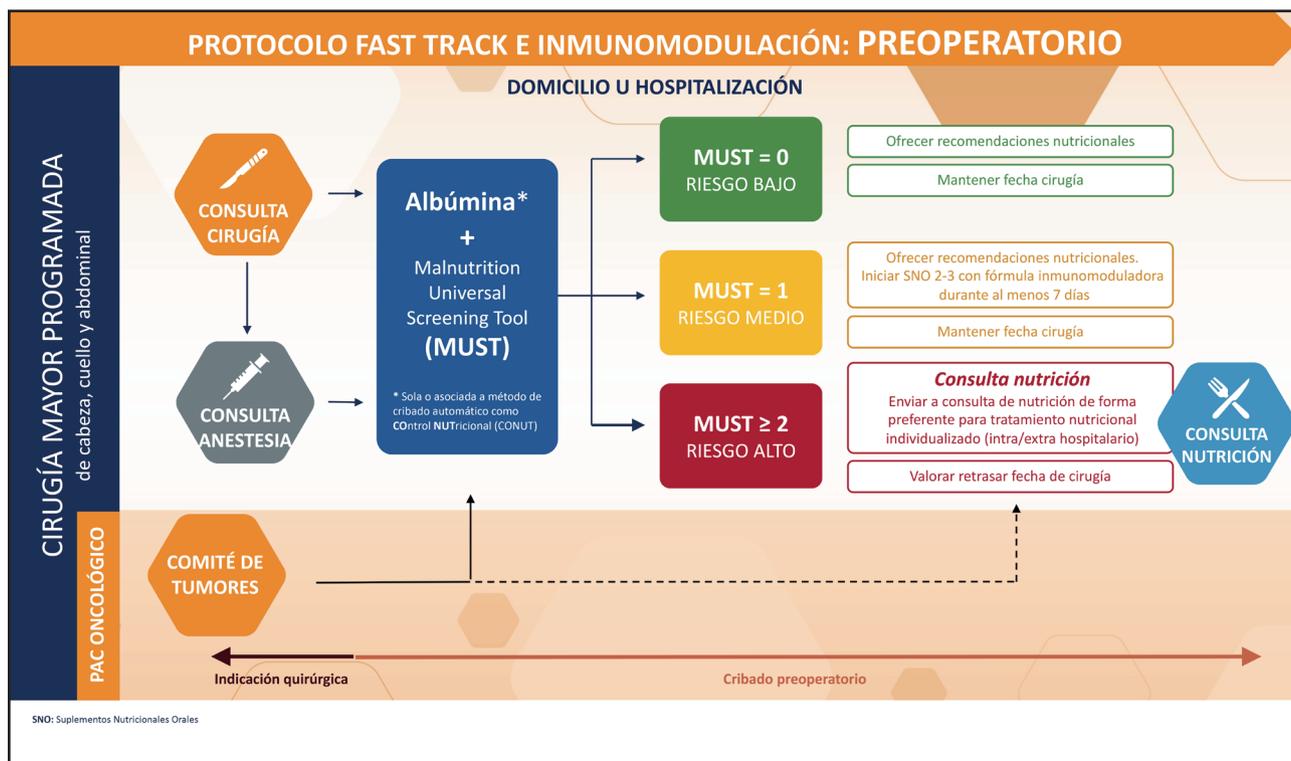


Figura 2.

Algoritmo para el periodo preoperatorio. En el Anexo III se pueden encontrar unas recomendaciones nutricionales adaptadas.

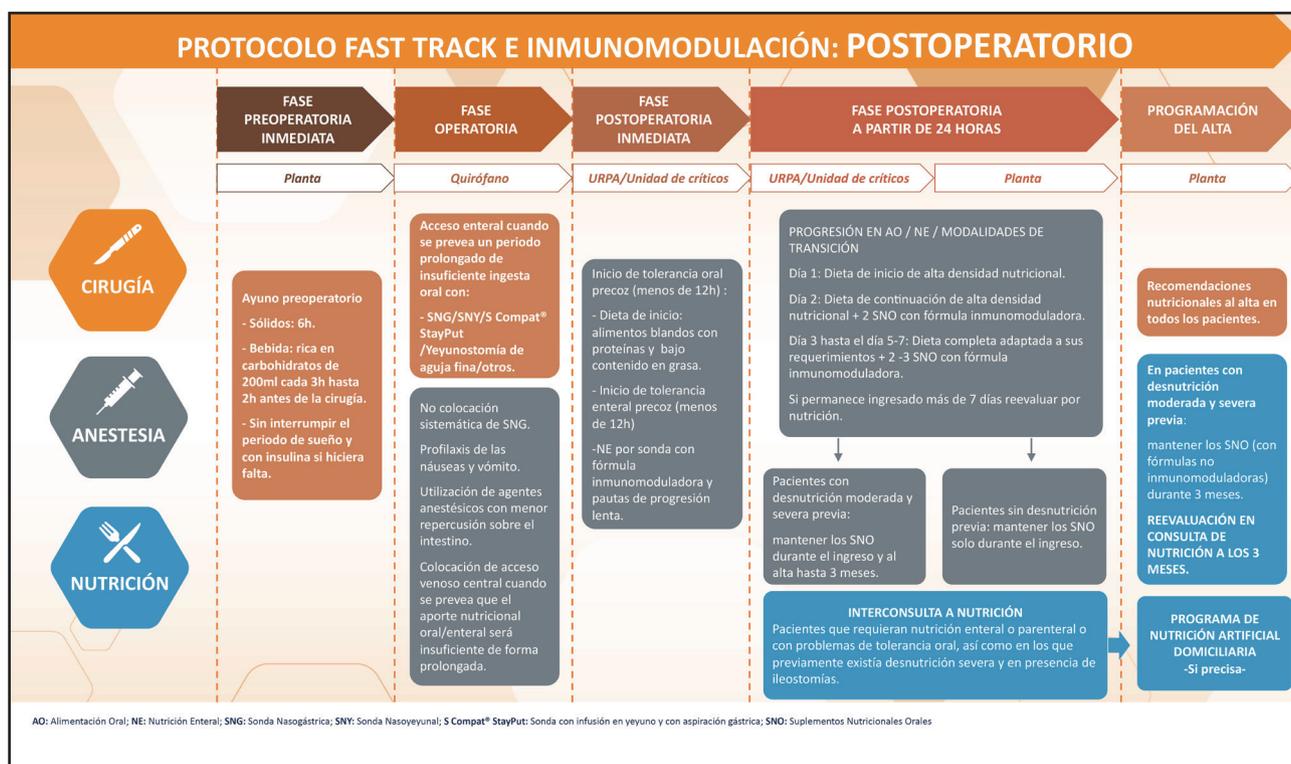


Figura 3.

Algoritmo para el periodo posoperatorio y el alta. En el Anexo III se pueden encontrar unas recomendaciones nutricionales adaptadas.

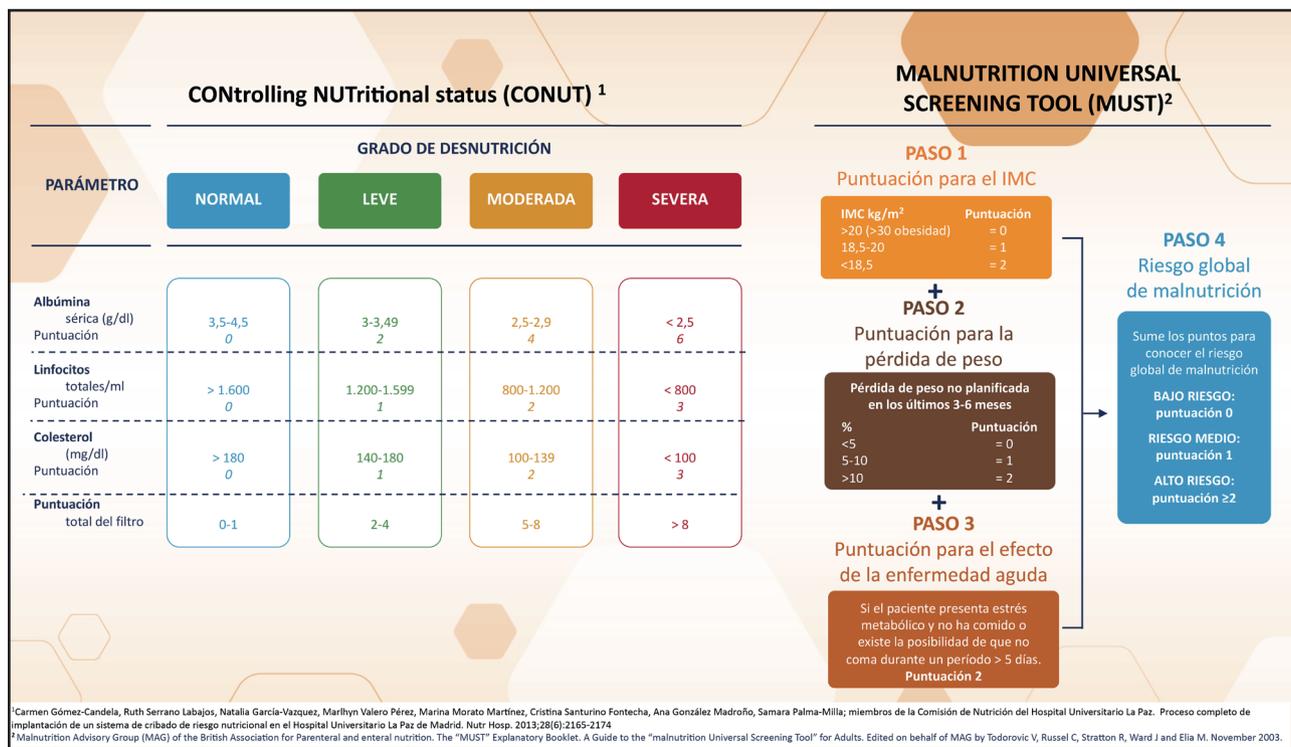


Figura 4. Método CONUT de cribado del riesgo nutricional y escala MUST de valoración nutricional del paciente.

- servicio de anestesia actuaría como un doble filtro y se trataría de una responsabilidad compartida por igual por ambos colectivos.
- En el caso del paciente hospitalizado con cirugía programada, cada centro debería usar su propio método de cribado del riesgo nutricional (71,72). Los diferentes equipos deberían solicitar una valoración nutricional completa mediante una interconsulta a Nutrición con suficiente antelación cuando sea preciso, de tal forma que se pueda iniciar la re-nutrición del paciente entre 7 y 10 días antes de la cirugía, o retrasar la cirugía en caso de desnutrición grave. Harían falta protocolos consensuados en cada centro hospitalario.
 - En el caso del paciente oncológico que precisa cirugía programada podría ser muy interesante diseñar una estrategia en los numerosos comités de tumores de los centros, para que exigieran una valoración nutricional previa del paciente y la constancia de que, nutricionalmente, el paciente es apto para esa cirugía. Y si no lo fuera o no estuviera valorado, poner en marcha una valoración y un tratamiento nutricional de urgencia para llevarlo a cabo. En todo caso, consideramos y reconocemos que es técnicamente imposible que un representante de Nutrición pueda estar incorporado en todos los comités.

DISCUSIÓN

La inmunonutrición ha demostrado que es capaz de reducir las complicaciones totales, las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria en los pacientes quirúrgicos.

A fin de poder determinar cuáles serían las condiciones óptimas de la intervención inmunonutricional (duración, momento de inicio, tipo de intervenciones quirúrgicas favorables/desfavorables, efecto de inmunonutrientes específicos, etc.), es necesario tener presente, no obstante, que la extracción de conclusiones generales se ve limitada por la heterogeneidad en factores como las patologías evaluadas, los resultados divergentes para una misma patología, el estado nutricional de los pacientes y los protocolos empleados. En algunos contextos (p. ej., el preoperatorio), estamos limitados para asumir una atribución de los resultados favorables a la presencia de inmunonutrientes en las fórmulas y descartar que se deban a otros factores (p. ej., una suplementación nutricional hiperproteica *per se*). En cualquier caso, las GPC actualmente recomiendan la administración perioperatoria de fórmulas orales/enterales específicas, enriquecidas con inmunonutrientes, en determinados contextos: p. ej., en los protocolos quirúrgicos tradicionales del tubo gastrointestinal superior (grado de recomendación fuerte) (56) o en los pacientes malnutridos intervenidos por cáncer colorrectal (grado de recomendación fuerte) (62).

Sería necesario llevar a cabo estudios adicionales pero que en su diseño tuvieran en cuenta, además de lo comúnmente exigible a un ensayo clínico (uso de procesos robustos de enmascaramiento y control, tamaños muestrales adecuados, etc.), las peculiaridades y fuentes de heterogeneidad propias del campo de la inmunonutrición (pacientes estratificados según su estatus nutricional, uso de controles isocalóricos e isoproteicos, registro adecuado del cumplimiento de tomas, etc.), cuya omisión ha limitado, en la revisión de la literatura, la determinación de conclusiones y recomendaciones sólidas en varios puntos del proceso que todavía hoy no se han esclarecido.

También es necesario tener presente la barrera que supone el hecho de que los aspectos nutricionales parecen ser secundarios, especialmente en el colectivo de cirujanos o anestesistas. La esfera nutricional dispone de una consideración menor tanto en la fase preoperatoria como en la fase posoperatoria. Se asocia este fenómeno a falta de conocimientos adecuados, de protocolos y de interacciones apropiadas entre estos servicios y el de nutrición. También se considera importante la escasez de personal en los diferentes servicios. Esta situación todavía se agrava más en los procedimientos *fast-track*, de implementación parcial o incompleta en muchos centros, y donde se tiene que vigilar con mayor precisión que la intervención de todos los actores se realice en el tiempo y la forma adecuados. Así, y fruto de la comprensión de la situación actual con respecto al soporte nutricional en el paciente quirúrgico, y especialmente en el modelo *fast-track*, las posibles actuaciones a llevar a cabo pasarían por aumentar el conocimiento específico en esta materia de todos los profesionales implicados, principalmente en las área de cirugía, aneste-

sia y nutrición. En este sentido, en el recientemente publicado documento de recomendaciones de cuidados perioperatorios, el grupo de expertos de la ESPEN afirma que los programas ERAS son apropiados para todos los pacientes, pero que sus beneficios dependen del cumplimiento de las recomendaciones por parte de todo el equipo implicado (73).

Para una óptima validez de los resultados sería necesario que todas las posibles investigaciones futuras en este campo evaluaran a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos equiparables en cuanto a parámetros clínicos, bioquímicos y analíticos en relación con el estado nutricional; y la morbilidad posoperatoria debería registrarse según clasificaciones previamente definidas en la literatura, como la clasificación Clavien-Dindo (28) (1), las guías del *International Council for Harmonisation Good Clinical Practice* (ICH-GCP) (74) (2), las definiciones de los *Centers for Disease Control* (CDC) (75,76), etc. Y de un modo parecido, deberían incluirse como variables la estancia hospitalaria, los costes y los reingresos.

El cumplimiento de un protocolo estandarizado como el ERAS ayudaría a que estuvieran objetivamente definidos muchos de los otros parámetros no nutricionales que también se tienen que controlar (como una profilaxis antibiótica correcta, la hipotermia, etc.).

Finalmente, es necesario implicar al paciente y trabajar para que tanto él como sus familiares conozcan la importancia que tiene un adecuado estado nutricional en el éxito de la cirugía y en la recuperación tras la misma, para que sean más colaboradores y se hagan más demandantes de medidas de valoración y de soporte nutricional, y por supuesto, para que estén más satisfechos.

ANEXO I.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Autor	n	Cirugía	ERAS (Sí/No)	Fórmula	Jadad	Resultados
Okamoto 2009 (17)	60	Gastrectomía	No	IMPACT®	2	Disminución de la duración del SIRS y de las infecciones, y mejor inmunidad
Çelik 2009 (37)	50	Ginecología	No	IMPACT®	1	Disminución de infecciones, dehiscencias y estancia
Felekis 2010 (38)	40	Carcinoma de cabeza y cuello	No	IMPACT®	4	Disminución de infecciones
Mikagi 2011 (77)	26	Hepatectomía	No	IMPACT®	2	Menor inflamación y mejor función hepática
Klek 2011 (43)	167	Cirugía oncológica	No	STRESSON®	3	Sin diferencias en cuanto a complicaciones
Fujitani 2012 (24)	244	Gastrectomía	No	IMPACT®	3	Disminución de infecciones en pacientes desnutridos
Hubner 2012 (20)	152	Cirugía abdominal mayor	No	IMPACT®	5	Sin diferencias
Barker 2013 (25)	95	Cirugía gastrointestinal	No	IMPACT®	3	Sin diferencias

(Continúa en página siguiente)

ANEXO I (Cont.).

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Autor	n	Cirugía	ERAS (Sí/No)	Fórmula	Jadad	Resultados
Giger-Pabst 2013 (26)	108	Cirugía oncológica abdominal	No	IMPACT®	4	Sin diferencias
Nagata 2013 (22)	23	Donantes de hígado	No	ANOM®	3	Diferencias analíticas, no en resultados clínicos
Turnock 2013 (39)	8	Cáncer de cabeza y cuello	No	IMPACT®	3	Diferencias analíticas, no en resultados clínicos
Marano 2013 (30)	109	Gastrectomía	No	IMPACT®	1	Menor incidencia de complicaciones, menor estancia hospitalaria
Aida 2014 (18)	50	Duodenopancreatectomía	No	IMPACT®	1	Disminución de infecciones posoperatorias
Falewee 2014 (40)	312	Cáncer de cabeza y cuello	No	IMPACT®	5	Sin diferencias
Klek 2014 (44)	776	Gastrectomía y pancreatectomía	No	IMPACT®	3	Disminución de estancia hospitalaria, infecciones y mortalidad
Hamza 2015 (31)	37	Duodenopancreatectomía	No	IMPACT®	3	Modula la respuesta inflamatoria e intensifica la respuesta inmunitaria
Plank 2015 (41)	120	Trasplante hepático	No	IMPACT®	5	Sin diferencias en los aspectos nutricionales ni en las complicaciones
Gade 2016 (27)	35	Pancreatectomía	No	IMPACT®	2	Sin diferencias
Uno 2016 (21)	40	Cirugía hepatobiliar	No	IMPACT®	3	Reducción de las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria
Hamilton-Reeves 2016 (33)	29	Cistectomía	No	IMPACT®	4	Mejoría de la respuesta inmune y disminución de las infecciones
Ruiz-Tóvar 2016 (19)	60	Cirugía bariátrica	No	ATEMPERO®	2	Mayor pérdida de peso preoperatoria, menor PCR, menos dolor
Moya 2016 (34)	122	Cirugía colorrectal	Sí	ATEMPERO®	3	Reducción de las complicaciones
Yildiz 2016 (29)	41	Cirugía esofagagástrica y pancreática	No	ABOUND®	1	Disminución de las complicaciones y la estancia hospitalaria
Martin II 2017 (78)	71	Cáncer de páncreas	No	IMPACT®	0	Reducción de las complicaciones y la estancia
Manzanares-Campillo 2017 (23)	84	Cáncer colorrectal	No	IMPACT®	2	Menor incidencia de complicaciones infecciosas en la cirugía rectal
Klek 2017 (45)	99	Gastrectomía	No	RECONVAN®	5	Mejoría de la supervivencia a corto plazo, no a largo plazo
Palma-Milla 2018 (79)	38	Cáncer de cabeza y cuello	No	ATEMPERO®	5	Disminución de las complicaciones infecciosas y la estancia
Scislo 2018 (42)	98	Gastrectomía	No	RECONVAN®	2	Disminución de las complicaciones respiratorias y la mortalidad precoz
Mudge 2018 (32)	278	Cáncer esofágico	No	IMPACT®	5	Sin diferencias
Shinsuke 2019 (35)	40	Esofaguectomía	No	IMPACT®	2	Disminución de las complicaciones infecciosas
Miyauchi 2019 (36)	60	Pancreatectomía	No	IMPACT®	2	Sin diferencias

ANEXO II.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Autor	n	Tipo de cirugía	ERAS S/N	Fórmula utilizada	Resultados
Gerantola Y 2010 (55)	2370	Cirugía oncológica gastrointestinal	No	Fórmula con arginina, omega-3 y RNA en el pre/pos/perioperatorio	Reducción significativa de las complicaciones posoperatorias e infecciosas y de la estancia hospitalaria
Zhang Y 2012 (80)	2331	Cirugía oncológica gastrointestinal	No	Fórmula con arginina, omega-3 y RNA en el pre/pos/perioperatorio	Reducción significativa de las complicaciones posoperatorias e infecciosas y de la estancia hospitalaria
Osland E 2014 (47)	2005	Cirugía oncológica gastrointestinal	No	Fórmula con arginina, omega-3 y RNA en el pre/pos/perioperatorio. IMPACT® en el 65 % de los casos	Reducción significativa de las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria en caso de administración peri o posoperatoria. Reducción significativa de las complicaciones no infecciosas en caso de administración posoperatoria. Reducción significativa de la tasa de dehiscencia de suturas en caso de administración perioperatoria
Wong C 2016 (81)	2016	Cirugía gastrointestinal	No	IMPACT® Oxepa®	Reducción significativa de las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria en caso de administración posoperatoria
Song GM 2017 (82)	840	Cirugía oncológica gástrica	No	Combinaciones variables de inmunonutrientes	La combinación óptima de inmunonutrientes en una fórmula inmunomoduladora para reducir las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria es: arginina + RNA + omega-3 o arginina + glutamina + omega-3
Howes N 2018 (50)	1099	Cirugía oncológica de tumores de cabeza y cuello	No	Distintas fórmulas inmunomoduladoras. IMPACT® fue la más empleada	No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones, infecciosas o no, ni en la estancia hospitalaria, ni en la tolerancia a la fórmula
Marik PE 2010 (46)	1918	Cirugía electiva – 15 estudios de cirugía oncológica gastrointestinal – 2 estudios de cirugía abdominal – 3 estudios de cáncer de cabeza y cuello – 1 estudio de cirugía cardíaca	No	Distintas fórmulas inmunomoduladoras IMPACT® fue la más empleada. En su mayoría, en el posoperatorio	Una inmunonutrición que incluya arginina y omega-3 disminuye significativamente las complicaciones infecciosas, las complicaciones de la herida quirúrgica y la estancia hospitalaria. Se sugiere su inicio en el preoperatorio si es posible
Casas Roderer P 2012 (48)	836	Cirugía oncológica de tumores de cabeza y cuello	No especificado	Fórmula polimérica enriquecida con arginina u omega-3 o IMPACT® o Nutrison Intensive®. Perioperatorio	La inmunonutrición disminuye la estancia hospitalaria, aunque no está clara la razón. Disminución de la incidencia de fistulas

(Continúa en página siguiente)

ANEXO II (Cont.).

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Autor	n	Tipo de cirugía	ERAS S/N	Fórmula utilizada	Resultados
Hegazi RA 2014 (5)	1156	Cirugía oncológica de tumores gastrointestinales y hepáticos	No	Fórmulas inmunomoduladoras no especificadas. Pre y posoperatorio	La inmunización frente a la suplementación isocalórica/isonitrogenada no reduce la incidencia de las infecciones de la herida quirúrgica, las complicaciones infecciosas y no infecciosas, ni la estancia hospitalaria
Vidal-Casariago A 2014 (49)	397	Cáncer de cavidad oral, faringe y laringe	No	Fórmula enriquecida con arginina. Pre y/o posoperatorio	La inmunonutrición muestra una reducción de la incidencia de fístulas y de la estancia hospitalaria, pero no una disminución de las infecciones de la herida quirúrgica y otras infecciones
Song GM 2015 (51)	785	Cirugía oncológica gástrica	No	Combinaciones variables de inmunonutrientes (arginina, glutamina, omega-3 y RNA). Posoperatorio	La inmunonutrición mejora la situación inmune y reduce la respuesta inflamatoria en los pacientes intervenidos de gastrectomía
Reis AM 2016 (53)	966	Cirugía oncológica gastrointestinal	No	En la mayoría de estudios, dieta suplementada con arginina, omega-3 y RNA	Las fórmulas inmunomoduladoras reducen las complicaciones y la estancia hospitalaria, y todos los estudios fueron positivos en términos de coste-efectividad
Probst P 2017 (54)	7166	Cirugía mayor abdominal (resección de hígado o páncreas, cirugía que implique anastomosis del tracto gastrointestinal). Excluye la cirugía urológica	No	Combinaciones variables de inmunonutrientes o administración aislada (arginina, glutamina, omega-3 y RNA). Pre o posoperatorio	La inmunonutrición reduce las complicaciones totales, las infecciosas y la estancia hospitalaria. Ningún efecto sobre la mortalidad
Cheng Y 2018 (52)	583	Cirugía oncológica de cáncer gástrico	No	Combinaciones variables de inmunonutrientes (arginina, glutamina, omega-3 y RNA). Pre o posoperatorio	<ul style="list-style-type: none"> – Incremento del nivel de linfocitos CD4⁺ y CD4/CD8⁺, y de prealbúmina – Disminución de SRIS y de complicaciones posoperatorias – Sin cambios en cuanto a neumonías y estancia hospitalaria
Xu J 2018 (83)	1004	Cirugía de cáncer colorrectal electiva	2 estudios en protocolo ERAS	Combinaciones variables de inmunonutrientes (arginina, glutamina, omega-3 y RNA) por vía enteral o administración de glutamina u omega-3 por vía parenteral. Pre y posoperatorio	La NE con inmunonutrientes disminuye la estancia hospitalaria, las complicaciones infecciosas y las complicaciones de la herida quirúrgica; la NP con inmunonutrientes disminuye la estancia hospitalaria, los niveles de IL6, CD3, CD4 y CD4/CD8, y CD8 Sugieren que la inmunonutrición podría ser más efectiva dentro de los protocolos ERAS

ANEXO III.

EJEMPLO DE RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA CIRUGÍA MAYOR

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA CIRUGÍA MAYOR: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN

Es fundamental llegar a la cirugía con un óptimo estado nutricional para así poder disminuir las infecciones y otras posibles complicaciones, facilitar la cicatrización de las heridas quirúrgicas y conseguir una recuperación más rápida. Una intervención quirúrgica supone una importante agresión para el organismo y esto condiciona unas elevadas necesidades de energía y numerosos nutrientes, aumentando su demanda de forma muy especial y por encima de lo habitual.

OBJETIVOS

Mejorar y/o mantener un adecuado estado nutricional antes, durante y después de la cirugía para evitar posibles complicaciones y facilitar la recuperación al alta.

RECOMENDACIONES ANTES DE LA CIRUGÍA

Conviene realizar una alimentación saludable que aporte todos los grupos de alimentos en las cantidades y proporciones adecuadas, pero prestando una mayor atención a ciertos alimentos que contienen algunos nutrientes fundamentales para el proceso quirúrgico:

Nutriente	¿Dónde lo encuentro?	¿Por qué es importante?	¿Cuántas veces al día debo consumirlo?
 Proteínas de alto valor biológico	Carnes magras (pollo, pavo, cerdo, jamón, etc.) Pescados y mariscos Huevos Lácteos (leche, yogur, queso, derivados lácteos)	Contienen aminoácidos esenciales que ayudarán a reparar los tejidos dañados y a cicatrizar adecuadamente las heridas	Aumentar su consumo incluyendo proteínas en cada ingesta y, a ser posible, enriqueciendo los platos con estos alimentos
 Antioxidantes	Frutas y verduras de diferentes colores	Alivian y protegen al organismo del estrés oxidativo, además de fortalecer el sistema inmune	Tres frutas al día mínimo (una de ellas cítrica) y dos platos de verdura al día aseguran una adecuada ingesta de estos nutrientes
 Omega-3	Pescado azul Semillas de lino Nueces Alimentos enriquecidos	Es un potente antiinflamatorio que aliviará la agresión de la cirugía	Pescados azules 2-3 veces a la semana. Semillas y/o frutos secos, un puñado diario

Ejemplo de menú

Desayuno	Media mañana	Comida	Merienda	Cena	Recena
Café con leche + leche en polvo Pan integral con tomate, jamón y aceite de oliva + 2 kiwis	Frutos secos Fruta	Espinacas con huevo y jamón Pollo al limón con patatas al horno Fruta Pan	Yogur con fruta	Salmón con pimientos asados Yogur natural Pan	Vaso de leche + leche en polvo

(Continúa en página siguiente)

ANEXO III (Cont.).

EJEMPLO DE RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA CIRUGÍA MAYOR

En algunas ocasiones, si el estado nutricional no es el adecuado, el médico le prescribirá suplementos nutricionales ricos en proteínas y otros nutrientes específicos. Por ello, es importante que sea usted quien controle su peso corporal y reflexione sobre las dificultades que tiene para comer, para detectar las pérdidas involuntarias cuanto antes y para que pueda avisar a su médico. Si lo precisa, será atendido por el equipo de nutrición.

RECOMENDACIONES DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Tras la cirugía, su médico le pautará una dieta para que empiece a comer lo antes posible, siempre teniendo en cuenta el tipo de intervención realizada y las necesidades de su organismo. Normalmente comenzará con una dieta de fácil digestión, incompleta, con alimentos blandos; a continuación se irá progresando lentamente.

En ocasiones puede ser necesario completar la alimentación oral con suplementos nutricionales y/o módulos de algún nutriente específico, pero también puede llegar a requerir una alimentación artificial a través de una sonda (nutrición enteral) y/o a través de las venas (nutrición parenteral).

El objetivo principal de esta etapa es evitar el riesgo de desnutrición, que puede provocar que la recuperación sea más lenta y la estancia hospitalaria más larga, y que aparezcan nuevas complicaciones.

RECOMENDACIONES AL ALTA HOSPITALARIA TRAS UNA CIRUGÍA

Una vez que se encuentre en su domicilio, deberá continuar con una alimentación lo más saludable y equilibrada posible y, al igual que antes de la cirugía, deberá fomentar el consumo de proteínas de diferentes fuentes para recuperar la masa muscular perdida y ayudar a cicatrizar las heridas; frutas y verduras para aportar antioxidantes y fibra; y alimentos ricos en omega-3 para ayudar a modular la inflamación que ha padecido. Además, deberá asegurar un adecuado estado de hidratación, bebiendo suficiente cantidad de agua y líquidos diariamente, para ayudar a reponer los fluidos que perdemos durante la cirugía.

En determinadas cirugías es necesario realizar recomendaciones nutricionales más individualizadas que su médico le aconsejará. Si es su caso, deberá priorizar esas pautas.

Tras algunas cirugías pueden aparecer síntomas que dificulten su alimentación, como pérdida del apetito, dificultad para tragar, saciedad precoz, estreñimiento o diarrea, o simplemente dolor, lo que aumentaría nuevamente el riesgo de desnutrición; por ello es importante conocerlos y avisar a su médico en caso de padecerlos.

Si antes y/o durante el ingreso ha presentado desnutrición, al alta hospitalaria le prescribirán suplementos nutricionales orales y/o módulos de nutrientes durante al menos tres meses. Es importante que cumpla con la pauta prescrita para asegurar una adecuada recuperación, evitar reingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida. En ocasiones podría llegar a precisar nutrición por sonda o por vena, para lo cual recibirá las instrucciones oportunas antes de irse a casa.

Además, le aconsejamos que realice un control del peso corporal, registrándolo regularmente cada 15-20 días. Si tiene pérdida de peso involuntaria, debe avisar a su médico, ya que es posible que no esté cubriendo sus demandas energéticas o que esté perdiendo nutrientes, lo que le llevará a un estado de desnutrición.



Por último, es común que, después de una cirugía, se pierda masa muscular a causa de la inmovilización y la rotura de músculo para conseguir energía, lo que provocará que esté más cansado e incluso que aparezca desnutrición. Es importante que realice ejercicios regularmente y progresando en intensidad. Puede comenzar por estiramientos y caminatas hasta llegar a realizar ejercicios de resistencia y fuerza. Consulte con su médico cuál es el mejor ejercicio para usted.

(Continúa en página siguiente)

ANEXO III (Cont.).

EJEMPLO DE RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA CIRUGÍA MAYOR

Pirámide de la Alimentación Saludable



SENC 2015®

Pirámide de la Alimentación Saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guía divulgativa Alimentación saludable para Atención primaria y colectivos ciudadanos. Disponible en: <http://www.nutricioncomunitaria.org>

BIBLIOGRAFÍA

1. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212(3):385-99, 399.e1.
2. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007;137(6 Suppl 2):1681S-6S.
3. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg* 2018;126(6):1883-95.
4. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(2):216-22.
5. Evans DC, Hegazi RA. Immunonutrition in Critically Ill Patients: Does One Size Fit All? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(5):500-1.
6. Wischmeyer P. Nutritional pharmacology in surgery and critical care: "you must unlearn what you have learned." *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(4):381-8.
7. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr Edinb Scott* 2017;36(3):623-50.
8. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(5):353-8.
9. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr Edinb Scott* 2005;24(1):55-65.
10. Grupo de trabajo Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/opbe/via-clinica-recuperacion-intensificada-cirurgia-abdominal-rica/>
11. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;43(3):659-95.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
13. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, Braunschweig CL, George DE, Simpson E, et al. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(1):77-80.
14. Altman M, Huang TTK, Breland JY. Design Thinking in Health Care. *Prev Chronic Dis* [Internet] 2018 [citado 3 de junio de 2020];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178900/>
15. Brown T. Design thinking. *Harv Bus Rev* 2008;86(6):84-92.
16. Masdeu Ávila C. Metodología Delphi en salud. *Hipertens Riesgo Vas* 2015;32:12-6.
17. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the Systemic Inflammatory Response and Infectious Complications After Gastrectomy with Preoperative Oral Arginine and x-3 Fatty Acids Supplemented Immunonutrition. *World J Surg* 2009;7.
18. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2014;155(1):124-33.
19. OBELCHE group, Ruiz-Tovar J, Zubiaga L, Díez M, Murcia A, Boix E, et al. Preoperative Regular Diet of 900 kcal/day vs Balanced Energy High-Protein Formula vs Immunonutrition Formula: Effect on Preoperative Weight Loss and Postoperative Pain, Complications and Analytical Acute Phase Reactants After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2016;26(6):1221-7.
20. Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(7):850-5.
21. Uno H, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, et al. Immunonutrition suppresses acute inflammatory responses through modulation of resolvin E1 in patients undergoing major hepatobiliary resection. *Surgery* 2016;160(1):228-36.
22. Nagata S, Shirabe K, Sugimachi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. Pilot study of preoperative immunonutrition with antioxidants in living donor liver transplantation donors. *Fukuoka Igaku Zasshi Hukuoka Acta Medica* 2013;104(12):530-8.
23. Manzanares Campillo M del C, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. Estudio prospectivo y randomizado sobre inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios. *Cir Cir* 2017;85(5):393-400.
24. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2012;99(5):621-9.
25. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BNJ, Shedd S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(8):802-7.
26. Giger-Pabst U, Lange J, Maurer C, Bucher C, Schreiber V, Schlumpf R, et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition* 2013;29(5):724-9.
27. Gade J, Levring T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer* 2016;68(2):225-33.
28. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
29. Yildiz SY, Yazicioğlu MB, TiRYakı Ç, Çiftçi A, Boyacıoğlu Z, Özyıldız M, et al. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. *Turk J Med Sci* 46(2):8.
30. Marano L, Porfidia R, Pezzella M, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, et al. Clinical and Immunological Impact of Early Postoperative Enteral Immunonutrition After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients: A Prospective Randomized Study. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3912-8.
31. Hamza N, Darwish A, O'Reilly DA, Denton J, Sheen AJ, Chang D, et al. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients With Periampullary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *Pancreas* 2015;44(1):41-52.
32. Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, Isenring EA, Smith L, Jamieson GG, et al. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer: Immunonutrition in patients undergoing oesophagectomy. *Br J Surg* 2018;105(10):1262-72.
33. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur Urol* 2016;69(3):389-92.
34. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine (Baltimore)* 2016;95(21):e3704.
35. Kanekiyo S, Takeda S, Iida M, Nishiyama M, Kitahara M, Shindo Y, et al. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Nutrition* 2019;59:96-102.
36. Miyauchi Y, Furukawa K, Suzuki D, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, et al. Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. *Int J Surg* 2019;61:69-75.
37. Celik J, Gezginç K, Özçelik K, Celik C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:418-21.
38. Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D, et al. Effect of Perioperative Immuno-Enhanced Enteral Nutrition on Inflammatory Response, Nutritional Status, and Outcomes in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Major Surgery. *Nutr Cancer* 2010;62(8):1105-12.
39. Turnock A, Calder P, West A, Izzard M, Morton R, Plank L. Perioperative Immunonutrition in Well-Nourished Patients Undergoing Surgery for Head and Neck Cancer: Evaluation of Inflammatory and Immunologic Outcomes. *Nutrients* 2013;5(4):1186-99.
40. Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: Exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Nutr* 2014;33(5):776-84.
41. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng S-L, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: A randomized double-blind trial. *Hepatology* 2015;61(2):639-47.
42. Scislo L, Pach R, Nowak A, Walewska E, Gadek M, Brandt P, et al. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and

- Survival in Gastric Cancer Patients – Randomized Clinical Trial. *Nutr Cancer* 2018;70(3):453-9.
43. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, et al. Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients – A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2011;30(6):708-13.
 44. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative Immunonutrition in Surgical Cancer Patients: A Summary of a Decade of Research. *World J Surg* 2014;38(4):803-12.
 45. Klek S, Scislo L, Walewska E, Choruz R, Galas A. Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric cancer patients: A randomized, controlled trial. *Nutrition* 2017;36:46-53.
 46. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):378-86.
 47. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmacutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(1):53-69.
 48. Casas Roderer P, de Luis DA, Gómez Candela C, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27(3):681-90.
 49. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014;33(6):951-7.
 50. Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD010954.
 51. Song G-M, Tian X, Liang H, Yi L-J, Zhou J-G, Zeng Z, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1311.
 52. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):11.
 53. Reis AMD, Kabke GB, Fruchtenicht AVG, Barreiro TD, Moreira LF. Cost-effectiveness of perioperative immunonutrition in gastrointestinal oncologic surgery: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg* 2016;29(2):121-5.
 54. Probst P, Ohmann S, Klaiber U, Hüttner FJ, Billeter AT, Ulrich A, et al. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Br J Surg* 2017;104(12):1594-608.
 55. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98(1):37-48.
 56. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2017;36(1):11-48.
 57. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6.
 58. Gustafsson U, Scott M, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):783-800.
 59. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):801-16.
 60. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, Carli F, de Aguiar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):817-30.
 61. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hübner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013;32(6):879-87.
 62. Nelson G, Bakkm-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2019;29(4):651-68.
 63. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *World J Surg* 2019;43(2):299-330.
 64. Batchelor TJ, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(1):91-115.
 65. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surg* 2016;40(10):2425-40.
 66. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surg* 2016;40(9):2065-83.
 67. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy. *Br J Surg* 2014;101(10):1209-29.
 68. Ciaccio O, Voron T, Pittau G, Lewin M, Vibert E, Adam R, et al. Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial. *BMC Cancer* 2014;14(1):980.
 69. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
 70. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. *Dev Use Malnutrition Univers Screen Tool 'MUST' Adults Redditch BAPEN*; 2003.
 71. Gómez-Candela C, Serrano Labajos R, García-Vazquez N, Valero Pérez M, Morato Martínez M, Santurino Fontecha C, et al. Proceso completo de implantación de un sistema de cribado de riesgo nutricional en el hospital universitario La Paz de Madrid. *Nutr Hosp* 2013;28(6):2165-74.
 72. García-Vázquez MN, Palma Milla S, López-Plaza B, Valero-Pérez M, Morato-Martínez M, Gómez-Candela C. Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad. *Nutr Hosp* 37(4). DOI: 10.20960/nh.03062
 73. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhatriya K, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr [Internet]* 2020 [citado 30 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420301795>
 74. Group International Conference on Harmonisation Expert Working. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice 1997 CFR ICH Guidel; 1997.
 75. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):606-8.
 76. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
 77. Mikagi K, Kawahara R, Kinoshita H, Aoyagi S. Effect of Preoperative Immunonutrition in Patients Undergoing Hepatectomy; A Randomized Controlled Trial. *Kurume Med J* 2011;58(1):1-8.
 78. Martin RCG, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol EJSO* 2017;43(4):772-9.
 79. Palma-Milla S, López-Plaza B, Santamaría B, de Arriba-Sánchez Á, Bermejo LM, Gómez-Candela C. New, Immunomodulatory, Oral Nutrition Formula for Use Prior to Surgery in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Study. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;014860711667683.
 80. Zhang Y, Guo Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012;21(2):e87-95.
 81. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016;29:137-50.
 82. Song G-M, Liu X-L, Bian W, Wu J, Deng Y-H, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget* 2017;8(14):23376-88.
 83. Xu J, Sun X, Xin Q, Cheng Y, Zhan Z, Zhang J, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(3):273-83.