

Revisión

Efectos adversos de la nutrición parenteral en pacientes oncológicos; revisión sistemática

C. Wanden-Berghe^{1,2}, J. Sanz-Valero^{3,4}, A. García de Lorenzo⁵, G. Martín-Peña⁶, M. Cervera⁷, L. Luengo⁸, T. Martín-Folgueras⁹, L. Laborda¹⁰; Grupo CDC-Nut SENPE

¹Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche. ²Hospital General Universitario de Alicante. ³Universidad Miguel Hernández. Elche. ⁴Universidad de Alicante. ⁵Universidad Autónoma de Madrid. ⁶Hospital de la Princesa. Madrid. ⁷Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. ⁸Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ⁹Hospital Universitario de Canarias. ¹⁰Hospital de Cruces. Bilbao. España.

Resumen

La malnutrición hospitalaria tiene gran importancia en los pacientes con cáncer y lleva a mayor riesgo de complicaciones, menor respuesta al tratamiento y peor evolución de los mismos. El empleo de nutrición parenteral (NP) en estos pacientes es controvertida por los resultados heterogéneos publicados en la literatura científica. Éste es el motivo por el que la evaluación de los efectos adversos de la NP, de su incidencia y gravedad, es muy importante a la hora de prescribir una NP en estos pacientes.

Esta evaluación de los efectos adversos de la NP es el objetivo de la presente revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) encontrados en diversas bases de datos y publicados en cualquier idioma.

De los 74 artículos encontrados en nuestra búsqueda, sólo 13 ECA (18 tipos diferentes de neoplasias) cumplían los criterios de inclusión para ser seleccionados para la revisión sistemática. Estos ECA incluyeron 669 pacientes con NP central en los que se describieron 225 efectos adversos (33,63%) de la NP, y 92 pacientes con NP periférica, con 54 efectos adversos (58,70%). No hubo efectos adversos en los 47 pacientes del grupo control que recibió fluidoterapia intravenosa.

Podemos concluir que los estudios publicados son muy heterogéneos y evalúan las complicaciones de la nutrición parenteral únicamente de forma secundaria. Creemos necesario que futuros ensayos clínicos definan las complicaciones de la nutrición parenteral de forma homogénea y los estudien como objetivo primario.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:409-418)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5629

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Efectos adversos. Neoplasias.*

ADVERSE EFFECTS OF PARENTERAL NUTRITION IN CANCER PATIENTS; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Malnutrition in hospitals is of great concern in patients with cancer. This malnutrition in cancer leads to higher risk of complications, and worse response to treatments and outcomes. Parenteral nutrition (PN) in cancer is controversial due to the heterogeneous results found in scientific literature. This is the reason why the evaluation of adverse events of PN, its incidence and severity, is crucial when prescribing PN in cancer patients.

This evaluation of adverse events of PN is the aim of the present systematic review of the randomized clinical trials (RCT) written in any language found in several databases.

From the 74 articles found in our search, only 13 RCT (18 different types of cancer) met the criteria to be selected for the systematic review. These RCT included 669 patients receiving central PN in whom 225 adverse events (33.63%) of PN were described, and 92 patients with peripheral PN, with 54 adverse events (58.70%). There were no adverse events in a control group of 47 patients receiving parenteral fluids.

We conclude that scientific literature is very heterogeneous and evaluate complications of parenteral nutrition only as a secondary aim. We think necessary that further research do define complications of parenteral nutrition homogeneously and study them as a main objective.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:409-418)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5629

Key words: *Parenteral nutrition. Adverse effects. Neoplasms.*

Correspondencia: Carmina Wanden-Berghe.
Hospital Universitario General de Alicante.
C/ Clara Campoamor, 8E.
03540 Alicante. España.
E-mail: carminaw@telefonica.net

Recibido: 2-VIII-2011.
1.ª Revisión: 21-XI-2011.
Aceptado: 22-XI-2011.

Introducción

Hoy en día, la desnutrición hospitalaria sigue siendo un problema muy preocupante, debido probablemente a la falta de rutinas empleadas en la práctica clínica¹ que no coinciden con las directrices emanadas de las guías clínicas existentes en materia de apoyo nutricional²⁻⁴. Esta desnutrición, frecuentemente asociada a los pacientes oncológicos⁵, hace que los mismos se encuentren en una situación de mayor riesgo para presentar complicaciones con peor evolución de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento⁶. En consecuencia, asegurar un buen estado nutricional en los pacientes con cáncer, puede corregir los índices nutricionales anormales, situándolos en una mejor posición ante la enfermedad y para afrontar los tratamientos a los que será sometido.

En la actualidad, el papel de la nutrición parenteral (NP) en el tratamiento integral del paciente oncológico continúa siendo un tema de controversia. Se cuenta con estudios que apoyan y demuestran la capacidad de la NP para influir favorablemente en los índices nutricionales del paciente oncológico sometido a tratamiento; desde quirúrgico a quimioterápico o radioterápico^{6,7}. Por contra, otros estudios no encuentran un claro beneficio de la NP frente a otras alternativas de terapia nutricional. Brenan⁷, y Mulder y cols.⁸ en sendos ensayos prospectivos, examinaron el valor de la NP como complemento de la quimioterapia y la radioterapia para los tumores sólidos, afirmando que no se mostró un resultado que haga concluir que este tipo de apoyo nutricional deba ser utilizado de forma rutinaria, particularmente cuando para determinados estadios de la enfermedad no existan tratamientos eficaces. Cooper y cols.⁹ plantean el beneficio del apoyo nutricional después de la cirugía. Sin embargo, Ryu y cols.¹⁰, comparando el apoyo nutricional mediante la NP frente al proporcionado por la nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica, no encuentran diferencias en los resultados postoperatorios entre ambos grupos, concluyendo que cada método nutricional tiene ventajas y desventajas particulares.

Brenan y cols.¹¹, estudiando las características de las complicaciones postquirúrgicas en los pacientes oncológicos, concluyen que la nutrición enteral precoz reduce significativamente la tasa de complicaciones postoperatoria en comparación con la nutrición parenteral. Pero, en dos ensayos clínicos se encuentran no solo beneficios clínicos, sino incluso un aumento de la supervivencia en el grupo que recibe NP^{9,12}.

En este escenario de resultados tan heterogéneos observados en los diferentes estudios desarrollados en los pacientes oncológicos, toma una singular importancia la evaluación de los efectos adversos de la NP, ya que muy probablemente conocer la incidencia y gravedad de los mismos puede ser decisivo a la hora de indicar una NP a éste tipo de pacientes, al encontrarse ante la duda razonable de si se va a conseguir unos claros beneficios con el tratamiento nutricional y asumiendo el riesgo de efectos adversos que puedan acontecer. Es por ello, que en un intento de aportar algo de claridad

en esta cuestión, el Grupo de Comunicación y Documentación Científica de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (Grupo CDC-Nut SENPE) aborda la revisión sistemática sobre los efectos adversos de la nutrición parenteral en los pacientes oncológicos.

Material y método

Diseño: Estudio descriptivo transversal de los trabajos recuperados en la revisión bibliográfica mediante técnica sistemática.

Fuente de obtención de los datos: Todos los datos que se utilizaron en este estudio se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica recogida en las siguientes bases de datos:

- Medlars Online International Literature (MEDLINE), vía PubMed[®].
- EMBASE[®].
- Web of Knowledge, Institute for Scientific Information (ISI).
- The Cochrane Library Plus.
- International Pharmaceutical Abstracts (IPA).
- Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS).

Tratamiento de la información: Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país y en cualquier idioma, publicados desde el inicio de la indización de cada una de las fuentes primarias.

Del estudio del *Thesaurus, Medical Subject Headings* (MeSH), desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine* se consideró adecuado el uso del Descriptor "Parenteral Nutrition" junto con el Calificador de Materia (*Subheadings*) "adverse effects"; así mismo, se utilizó el Descriptor "Neoplasms". Se aplicaron los Límites: "Humans" y "Randomized Controlled Trial". Las ecuaciones de búsqueda se desarrollaron para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, mediante la utilización de los conectores booleanos, adaptándose posteriormente a las otras bases de datos anteriormente mencionadas. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo a las características de cada base de datos, hasta marzo de 2011 (momento de la última actualización).

Selección de los artículos: la elección final de los trabajos se realizó según el cumplimiento de los criterios de inclusión.

- Los documentos debían ser ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas revisadas por pares. Seleccionados aquellos que fueron pertinentes cuyo texto completo pudo ser recuperado.
- La población recogida en los estudios revisados debía ser oncológica, independientemente del estadio de la enfermedad o del tratamiento al que se estuviera sometido.

- Que los artículos informaran acerca de efectos adversos derivados de la nutrición parenteral.

Criterio de exclusión: Se rechazaron aquellos artículos identificados como publicación duplicada, incluyéndose en el análisis el estudio más completo.

Adicionalmente, como búsqueda secundaria y para reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó el listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la búsqueda principal, con el objeto de identificar estudios no detectados en la revisión.

Para determinar la pertinencia de los artículos, cada uno de ellos se evaluó de forma independientemente por dos de los autores de la presente revisión. Para dar por válida la elección de los artículos recuperados se estableció que la valoración de la concordancia entre los revisores, mediante el Índice Kappa, debía ser superior a 0,60 (fuerza de la concordancia buena o muy buena). Siempre que se cumpliera esta condición, las posibles discordancias se solucionaron mediante consenso entre el resto de los autores.

Extracción de los datos: Los estudios se agruparon con el objetivo de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados de todos los artículos revisados. No se establecieron restricciones en cuanto al género de los participantes, la edad o el tipo de muestra. Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, en concreto se codificaron; los autores, el año de publicación, la población sometida a estudio (independientemente de cuál sea el estadio de su enfermedad y el tratamiento al que estén siendo sometidos), el tipo de cáncer, el periodo de seguimiento y los resultados relacionados con los efectos adversos observados en los artículos revisados.

Control de calidad de la información: se realizó mediante tablas de doble entrada que permitían la detección de los errores y la corrección mediante nueva consulta con los originales.

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada mediante el Cuestionario de Evaluación de Calidad de los Estudios Científicos-Ensayos Clínicos (CECAC-EC) que tiene un primer paso de filtro de los artículos y aquellos que pasan el filtro los puntúa en calidad metodológica de 0 a 6 baja, 7 a 14 buena y de 15 a 20 excelente.

Resultados

Se localizaron un total de 74 ensayos clínicos, 22 (29,73%) en MEDLINE, 11 (14,86%) en EMBASE, 18 (24,32%) en ISI, 1 (1,35%) en IPA y 22 (29,73%) en la Biblioteca Cochrane, no se encontró ningún artículo en LILACS ni en CINHALL. De estos trabajos recuperados, 24 (32,43%) fueron artículos redundantes. 3 (4,05%) artículos fueron rechazados por tratarse de revisiones y otros 3 (4,05%) por identificarse publicación redundante en dos revistas diferentes, en estos casos se selecciono el trabajo más completo.

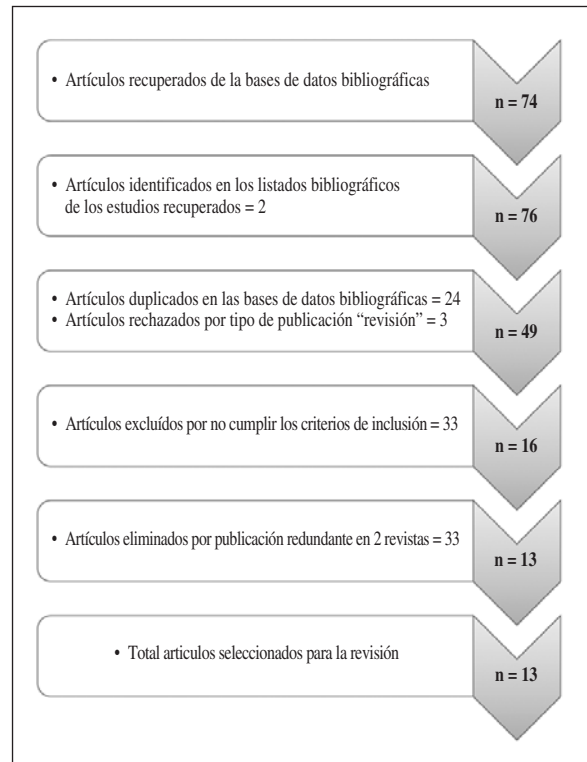


Fig. 1.—Diagrama de flujo para la selección de los artículos.

Tras someterse los artículos a la revisión de dos expertos para evaluar su pertinencia y el cumplimiento de los criterios de inclusión, fueron eliminados 32 (43,24%): la valoración de la concordancia entre los revisores, mediante el Índice Kappa, fue de 0,87 $p < 0,001$. Se identificaron 2 estudios más en los listados bibliográficos de los artículos recuperados, quedando finalmente seleccionados 13 artículos para su estudio⁸⁻²⁰ (fig. 1).

La calidad de los artículos fue en su gran mayoría buena o excelente (fig. 2).

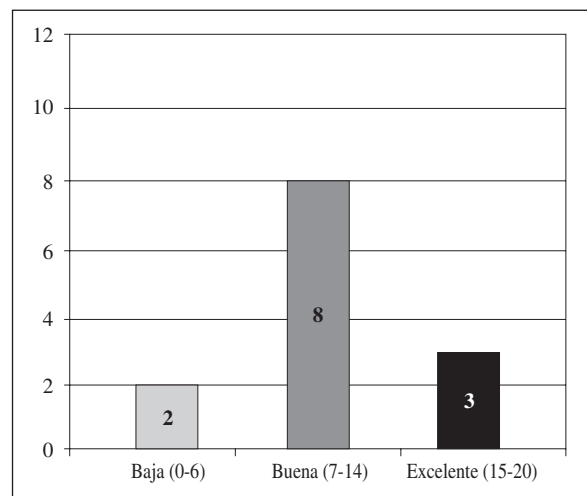


Fig. 2.—Calidad de los artículos.

Tabla I
Resumen de los estudios revisados sobre efectos adversos de la nutrición parenteral en pacientes oncológicos

Participantes		Tipo cáncer	Sexo	Edad media	Vía	Intervención	Período	Resultados
Autor/año	n							
Mulder et al, 1989 ⁷	22	Tumores sólidos/TMO* Microcítico de pulmón Ca. de testículo Ca. de mama Ca. De ovario Ca. Gástrico Ca. de colon	G ₁ : V4 M7 G ₂ : V8 M3	G ₁ : 37,9 G ₂ : 34,6	G ₁ : Hickman G ₂ : Periférica + SNG	G ₁ : 11 NPC G ₂ : 11 NPP + NE	-	G ₁ : 1 Neumotórax 1 Trombosis venosa central G ₂ : 1 Trombosis de vena periférica
Cooper et al, 2006 ⁸	27	Esófago	G ₁ : V13 M3 G ₂ : V9 M2	G ₁ : 65 G ₂ : 72,5	Periférica ceefálica/basílica	G ₁ : 16 NPP G ₂ : 11 Control	G ₁ : 7 días G ₂ : 9,6 días	G ₁ : 16 Elevación de enzimas hepáticas 2 Flebitis 1 Insuficiencia Cardíaca Congestiva G ₂ : 1 Sepsis
Ryu et al, 2009 ⁹	81	Ca Laringe y Faringe	G ₁ : V37 M3 G ₂ : V35 M6	G ₁ : 62,5 G ₂ : 64,7	G ₁ : CVC Subclavia G ₂ : SNG	G ₁ : 40 NPC G ₂ : 41 NE	14 días	G ₁ : 1 Sepsis 4 Elevación de enzimas hepáticas G ₂ : 4 neumonía por aspiración 2 Elevación de enzimas hepáticas No encuentran diferencias significativas
Brennan et al, 1994 ¹⁰	117	Páncreas	G ₁ : V34 M26 G ₂ : V27 M29	G ₁ : 65 G ₂ : 63	-	G ₁ : 60 NPC G ₂ : 57 Fluidos IV	12 días	G ₁ : 5 sepsis relacionada con el catéter G ₂ : 1 sepsis relacionada con el catéter No encuentran diferencias significativas
Bozzetti et al, 2001 ¹¹	317	Gastrointestinal: Estómago/esófago Hepático/Biliar Colon/Recto Páncreas	G ₁ : 83 G ₂ : 76 G ₁ : 92 M66 G ₂ : 93 M66	G ₁ : 64,1 G ₂ : 64,8	G ₁ : CVC G ₂ : SNY	G ₁ : 158 NPC G ₂ : 159 NE	G ₁ : 9,6 días G ₂ : 8,4 días	G ₁ : 4 Bacteremia 10 distensión abdominal 8 calambres abdominales 9 diarrea 3 vómitos G ₂ : 2 Bacteremia 23 distensión abdominal 21 calambres abdominales 13 diarrea 4 vómitos
Rickard et al, 1983 ¹²	19	Neuroblastoma o T. Wills	G ₁ : V4 M4 G ₂ : V4 M3	G ₁ : 3 años G ₂ : 4 años	-	G ₁ : 9 NPC G ₂ : 10 NPP + NE ²	25 días 6 más	G ₁ : 8 Fiebre > 38° 3 Cultivo Catéter + 4 Sepsis 5 Complicaciones metabólicas 8 Alteración GOT > 45 1 Sobrecarga de Fluidos 1 Taquicardia y taquipnea G ₂ : 9 Fiebre > 38° 2 Sepsis 10 Infiltración subcutánea/cambio vía 4 Complicaciones metabólicas 9 Alteración GOT > 45 1 Insuficiencia hepática

Tabla I (cont.)
Resumen de los estudios revisados sobre efectos adversos de la nutrición parenteral en pacientes oncológicos

Autor/año	n	Participantes			Edad media	Vía	Intervención	Período	Resultados
		Tipo cáncer	Sexo	Sexo					
Bozzetti et al., 2000 ¹³	90	Gástrico Colo-rectal	G ₁ : 35 G ₂ : 8	G ₁ : 39 G ₂ : 8	G ₁ : 23 ≤ 65 G ₂ : 20 > 65 G ₃ : 27 ≤ 65 G ₄ : 20 > 65	CVC Subclavía	G ₁ : 43 NPC G ₂ : 47 Fluidos IV	19 días G ₁ : 0 G ₂ : 0	
Van Eys et al., 1982 ¹⁴	66	Tumores malignos sólidos	-	-	< 21 años	CVC ^o Subclavía	G ₁ : 23 NPC G ₂ : 18 NPC (desnutridos) G ₃ : 25 Dieta	-	G ₁ : 1 Neumotórax 1 Hematoma 2 Hiperamoniemia 2 Alteraciones Electrofisiológicas 2 Hiperglucemias sintomáticas G ₂ : 1 Infección sitio de inserción del catéter 2 Hematomas G ₃ : 2 Alteraciones Electrofisiológicas 2 Hiperglucemias sintomáticas
Heatley et al., 1979 ¹⁵	74	Esófago-gástrico	G ₁ : V20M16 G ₂ : V26M12	G ₁ : 66,4 G ₂ : 65,6	PICC ^a	G ₁ : 36 N. Oral G ₂ : 38 N. Oral + NPC ^c	7-10 días	G ₂ : 17 Obstrucción del catéter 2 Trombosis Vena subclavía 1 Sepsis relacionada con catéter 2 Escalofríos a la retirada del catéter 9 Inflamación del brazo	
Matsuse et al., 1995 ¹⁶	25	Gástrico	G ₁ : V9M3 G ₂ : V10M3	G ₁ : 60 G ₂ : 61	Vena periférica	G ₁ : 12 NPP (Lípidos) G ₂ : 13 NPP (glucosa)	Período de ayuno postoperatorio	G ₁ : < presencia de edema G ₂ : G ₁ dolor y enrojecimiento	
Weiner et al., 1985 ¹⁷	119	Microcítico Pulmón	G ₁ : V41M16 G ₂ : V48M14	G ₁ : 59 G ₂ : 61	CVC Subclavía	G ₁ : 57 NPC G ₂ : 62 control	30 días	G ₁ : 19 Obstrucción del catéter 1 Trombosis Vena subclavía 9 Sepsis relacionada con catéter 1 Dolor local severo, precioso retirada del catéter 27 Sobrecarga hídrica 25 Hiponatremia 13 hiperglucemia 43 Alteraciones hepáticas leve/moderada	
De Cicco et al., 1989 ¹⁸	109	Linfoma Ca. Gastrointestinal Ca. genital femenino Ca. Mama Ca. pulmón	G ₁ : 38 G ₂ : 39 G ₃ : 20 G ₄ : 7 G ₅ : 5	G ₁ : 56 G ₂ : 55	G ₁ : CVC Subclavía Catéter Implantado G ₂ : CVC Subclavía Catéter tunelizado	G ₁ : 58 NPC G ₂ : 51 NPC	G ₁ : 979 días G ₂ : 1.008 días	G ₁ : 4 Sepsis relacionada con catéter 3 Complicaciones mecánicas G ₂ : 2 Sepsis relacionada con catéter 5 Complicaciones mecánicas	
Braga et al., 1998 ¹⁹	166	Gástrico Páncreas	V 90M72	G ₁ : 61,7 G ₂ : 63,5 G ₃ : 60,9	G ₁ : - G ₂ : SNY [#] G ₃ : SNY	G ₁ : 56 NPC G ₂ : 55 NE Estándar G ₃ : 55 NE Enriquecida	7 días	G ₁ : 0 G ₂ : 2 efectos adversos digestivos persistentes 1 desplazamiento de la yeyunostomía G ₃ : 3 efectos adversos digestivos persistentes 1 desplazamiento de la yeyunostomía No encuentran diferencias significativas	

TMO* = Trasplante de Medula ósea; PICC^a = Catéter Central de inserción Periférica; NPC^c = Nutrición Parenteral Central; CVC^o = Catéter Venoso Central; NPP = Nutrición Parenteral Periférica; NE = Nutrición Enteral; SNY[#] = Sonda Naso yeyunal.

Tabla II
Efectos adversos por grupos de tratamiento

Tipo de efecto adverso	Grupos de tratamiento				
	N.º de episodios/incidencia en el grupo (*IC 95%)				
	^a NPC n = 669	^b NPP n = 92	^c NE n = 346	Dieta oral n = 155	^d Fluidos IV n = 104
Obstrucción del catéter	36/5,4% (3,7-7,1)	-	-	-	-
Trombosis Venosa Central	4/0,6% (0,0-1,2)	-	-	-	-
Escalofríos a la retirada catéter	2/0,3% (0,0-0,7)	-	-	-	-
Inflamación del brazo	9/1,3% (0,5-2,2)	-	-	-	-
Neumotórax	1/0,1% (0,0-0,4)	-	-	-	-
Hematoma	3/0,4% (0,0-1,0)	-	-	-	-
Dolor local severo, precisó retirada catéter	1/0,1% (0,0-0,4)	-	-	-	-
Complicaciones mecánicas	3/0,4% (0,0-1,0)	-	-	-	-
Infiltración subcutánea/ cambio vía	-	10/10,8% (4,5-17,2)	-	-	-
Sepsis Relacionada Catéter	22/3,29% (1,94-4,64)	1/1,1% (0,0-3,2)	-	-	1/0,9% (0,0-2,8)
Infección sitio de inserción del catéter	1/0,1% (0,0-0,4)	-	-	-	-
Fiebre > 38°	8/1,2% (0,4-2,0)	9/9,8% (3,7-15,9)	-	-	-
Bacteriemia	4/0,6% (0,0-1,2)	-	2/0,6% (0,0-1,4)	-	-
Cultivo Catéter +	3/0,4% (0,0-1,0)	-	-	-	-
Sepsis	5/0,7% (0,1-1,4)	2/2,2% (0,0-5,2)	-	-	-
Trombosis de vena periférica	-	1/1,1% (0,0-3,2)	-	-	-
Flebitis	-	2/2,2% (0,0-5,2)	-	-	-
Complicaciones metabólicas	5/0,7% (0,1-1,4)	4/4,3% (0,2-8,5)	-	-	-
Alteraciones Electrolíticas	27/4,0% (2,5-5,5)	-	-	2/1,3% (0,0-3,1)	-
Hiperamonemia	2/0,3% (0,0-0,7)	-	-	-	-
Hiperglucemias sintomáticas	2/0,3% (0,0-0,7)	-	-	2/1,3% (0,0-3,1)	-
Hiperglucemia	13/1,9% (0,9-3,0)	-	-	-	-
Sobrecarga de fluidos	28/4,2% (2,7-5,7)	-	-	-	-
Taquicardia y taquipnea	1/0,1% (0,0-0,4)	-	-	-	-
Insuficiencia cardíaca congestiva	-	1/1,1% (1-3,2)	-	-	-
Alteración GOT > 45	8/1,2% (0,4-2,0)	9/9,8% (3,7-15,9)	-	-	-
Insuficiencia hepática	-	1/1,1% (1-3,2)	-	-	-
Alteraciones hepáticas leve/moderada	47/7,0% (5,1-9,0)	16/17,4% (9,6-25,1)	2/0,6% (0,0-1,4)	-	-
Neumonía por aspiración	-	-	4/1,2% (0,0-2,3)	-	-
Alteraciones digestivas persistentes	-	-	5/1,4% (0,2-2,7)	-	-
Desplazamiento de la Yeyunostomía	-	-	2/0,6% (0,0-1,4)	-	-
Total efectos adversos observados	235/35,1% (31,5-38,7)	56/60,9% (50,9-70,8)	15/4,3% (2,2-6,5)	4/2,6% (0,1-5,1)	1/0,9% (0,0-2,8)

*IC: Intervalo de Confianza 95%; ^aNPC: Nutrición Parenteral Central; ^bNPP: Nutrición Parenteral Periférica; ^cNE: Nutrición Enteral; ^dFluidos IV: Fluidos Intravenosos.

Los artículos seleccionados, tabla I, estudiaron un número muy variable de sujetos (desde n = 19 hasta n = 317). La distribución por sexos en algunos casos fue equiparable^{13,14}, aunque, en general, la información encontrada sobre la población sujeta a nutrición parenteral indicaba que estaba integrada por más varones que mujeres. Las edades de los pacientes estudiados en 10 de los estudios^{9-12,14,16-20} estuvieron por encima de los 50 años. En 2 trabajos^{13,15} se observó población infantil, aunque uno de ellos¹⁵ hizo referencia a la edad como “todos fueron niños de edades inferiores a los 21 años”.

Se contabilizó hasta 18 tipos de neoplasias diferentes, considerándose los tumores sólidos descritos por van Eys J y cols.¹⁵, como un solo tipo de tumor ya que no los especificaron en su artículo.

La vía de administración de la NP no se recogió en 5 trabajos^{10,11,13,15,20} haciendo referencia a ella como “catéter venoso central” (CVC); en 1 estudio¹⁶ la NP fue administrada mediante un catéter central insertado periféricamente, conocido por sus siglas en inglés como PICC (*peripherally inserted central catéter*). La NP fue administrada periféricamente en dos de los

estudios^{8,17} siendo la vía de acceso la vena cefálica o la basílica.

Los grupos de comparación fueron diferentes de unos estudios a otros, así como los periodos de seguimiento que variaron en un rango entre 7¹⁶ y 1.008¹⁹ días, aunque en un trabajo¹³ se relató como “un periodo de 25 días o más”. En dos trabajos no se hizo referencia al mismo^{15,18}, si bien uno de ellos¹⁸ refirió el seguimiento como “el periodo de ayuno postoperatorio”.

En los 669 sujetos que recibieron NP por una vía central, los efectos adversos registrados (tabla II) fueron 235 (incidencia de efectos adversos del 35,1%; IC 95%: 31,5-38,7). Los episodios de trombosis venosa central fueron 4 (incidencia del efecto del 0,60%; IC 95%: 0,01-1,18), observados en 3 de los trabajos^{8,16,18}. En cuatro de los trabajos^{11,16,18,19} se registró algún episodio de sepsis relacionados con el catéter, en total 22 episodios (incidencia del efecto del 3,29% ; IC 95%: 1,94-4,64), considerando los criterios de infección relacionada con el catéter (IRC) de los *Centers for Disease Control and Prevention*²¹⁻²², el número de episodios de IRC fueron 38 (incidencia del efecto 5,68%; IC 95% 3,93-7,43).

Entre los grupos que recibieron NP Periférica los efectos adversos fueron 56 (incidencia de efectos adversos del 60,9%; IC 95%: 50,9-70,8), de un total de 92 pacientes. En el grupo de 104 pacientes que recibieron fluidos intravenosos se registró un episodio 11 de sepsis relacionada con el catéter/(incidencia de efectos adversos del 0,9%; IC 95%: 0,0-2,8).

Discusión

No hay ninguna revisión publicada hasta el momento que trate el tema de los efectos adversos de la Nutrición Parenteral de un modo exclusivo; por lo tanto, tampoco que lo haga en enfermos oncológicos. Se observa, en la revisión de los artículos, que se recogen estos efectos generalmente de forma secundaria y en el marco de otro objetivo principal que plantea el artículo o bien este tema es tratado como una parte más de la revisión de las complicaciones de la nutrición parenteral en los pacientes onco y/o hematológicos, de ahí el interés de la presente revisión.

Goonetilleke et al. (2006)²³ estudian pacientes en el periodo peri-operatorio a los que se les ha practicado una duodeno-pancreatectomía, ofrecen los mismos resultados que Brennan et al. (1994)¹¹ en cuanto a morbilidad asociada, concluyendo que la nutrición parenteral está asociada a mayor riesgo de morbilidad postoperatoria en este tipo de pacientes. Mazaki et al. (2008)²⁴ incluye pacientes quirúrgicos tanto oncológicos como de otro tipo con nutrición parenteral y enteral, encontrando una mayor frecuencia de vómitos en los pacientes con NP.

En la presente revisión, se han seleccionado ensayos clínicos con un periodo muy amplio (desde finales de los 70 hasta finales del 2000) lo que indudablemente aporta mayor información, sin embargo introduce una

mayor heterogeneidad en los estudios como resultado de los cambios científicos y tecnológicos experimentados en estos 30 años en el manejo nutricional de los pacientes (aporte de nutrientes, vías de acceso, medidas de prevención de los efectos secundarios), además de la aparición de las nuevas medidas terapéuticas que se han ido incorporando en el tratamiento de los pacientes onco-hematológicos, que probablemente han influido tanto en la mejora de los resultados en los ensayos clínicos como en la morbi-mortalidad asociada. Otros factores que influyen en que los estudios sean muy heterogéneos son la edad de los pacientes incluidos en los diferentes trabajos y las características de los diferentes tumores que se recogen. De los 13 ensayos clínicos estudiados, 6 son de las décadas de los 70 y 80 y presentan unas particularidades especiales; 2 están hechos en niños (Van Eys et al.¹⁵ y Rickard et al.¹³), en 4 de ellos^{8,15,16,18} es común la hiperalimentación, en 2 no se utilizan lípidos en la nutrición parenteral^{15,16} y el ensayo de de Cicco et al.¹⁹ se focaliza sobre la colonización microbiana de los catéteres de nutrición parenteral.

En los ensayos de Heatley et al. (1979)¹⁶, Weiner et al. (1985)¹⁸ y Mulder et al. (1989)⁸ que utilizan “hiperalimentación” para referirse a la nutrición administrada a sus pacientes, no se trata de un modismo lingüístico de la época, es exactamente lo que hacen; Heatley et al.¹⁶ aportan 40 kcal/kg/d, Weiner et al.¹⁸ administran hasta 48 kcal/kg/d no proteicas y Mulder et al.⁸ 3.400 kcal no proteicas/d. Probablemente, algunos de los efectos secundarios observados en estos estudios: alteraciones metabólicas, electrolíticas, incluso las infecciosas de una forma indirecta, hayan tenido que ver con estos aportes nutricionales. Evidentemente, puede llevarnos a pensar que el volumen necesario para estos aportes pueda conllevar sobrecargas de volumen en algunos pacientes.

Los diferentes tipos de tumor no parecen influir en los efectos adversos como ponen de manifiesto algunos de los estudios^{8,16,18}. Sin embargo, el grado de desnutrición de los pacientes sí puede influir en el resultado, pero es un dato difícil de prever el cómo podrían verse o no agravados estos efectos en los pacientes; además, este dato se recoge tan solo en uno de los trabajos¹⁸ como pérdida de más del 2% de su peso en los últimos 3 meses en un 55 y 56% de los pacientes en el grupo control y de tratamiento respectivamente.

Los episodios de trombosis venosa central referidos por 3 trabajos de esta revisión^{8,16,18} fueron 4 (0,60%, IC 95%: 0,01-1,18), lo que contrasta con los hallazgos de estudios prospectivos sobre la frecuencia de trombosis venosa de las venas de miembros superiores y cuello (TVMSC) en pacientes con vías centrales. La TVMSC es una complicación frecuente de la inserción de un catéter venoso central (CVC) que puede alcanzar el 8,1% en los catéteres insertados periféricamente²⁵ y entre el 48% y un 66,2% en los insertados en una vena central²⁶.

En estudios con seguimiento sistemático mediante ecografía de pacientes con CVC sin clínica de trombosis

se encuentra en el 45,5% y en la mayoría de los pacientes se puede observar el catéter con recubrimiento de fibrina mediante ecografía, aunque no haya otros datos de trombosis. Por ello, hay autores que han recomendado la comprobación rutinaria de la presencia de trombos, mediante ecografía de las venas de cuello y miembros superiores, cuando se retira un catéter^{26,28}.

Esta complicación es más frecuente en pacientes con alteraciones de la coagulación^{29,30}, pacientes con cifras de hemoglobina mayores de 12,7 g/dl³¹ o enfermos con cáncer, donde puede alcanzar hasta un 66,2% afectando con mayor frecuencia a las venas yugular y subclavia, pero que puede extenderse hasta la vena cava o afectar ésta solamente o a la aurícula derecha^{26,27}.

Otros factores que aumentan el riesgo de trombosis son la duración del procedimiento de inserción del catéter, el número de punciones, la implantación en las venas femorales o la utilización de soluciones de nutrición parenteral pero estos datos no estaban disponibles en los artículos de la revisión para poder ser discutidos^{32,33}. La TVMSC en pacientes con catéteres centrales puede diagnosticarse mediante venografía o de forma incruenta mediante ecografía³⁴ y al igual que en los casos de trombosis de miembros inferiores se asocia con elevación del dímero D^{29,30,35}.

Aunque en ninguno de los trabajos incluidos se hace mención a las posibilidades terapéuticas de los efectos secundarios asociados, cabe destacar que hay consenso generalizado sobre la conveniencia de tratar el embolismo pulmonar en los pacientes con cáncer con HBPM durante 3-6 meses, pero no hay líneas claras acerca del tratamiento idóneo de la TVMSC asociado a CVC en estos pacientes³⁶. Como tratamiento profiláctico se ha utilizado la anticoagulación con dosis bajas de warfarina (1 mg/día)^{37,38} y también dalteparina seguida de warfarina con buenos resultados (Kovacs MJ 2007)³⁹. En la profilaxis de la TVMSC se han utilizado con eficacia similar la infusión de heparina, la warfarina o las heparinas de bajo peso molecular (Kirkpatrick A 2007)⁴⁰. En un estudio realizado en pacientes con cáncer plantean dudas de la eficacia de la profilaxis convencional con HBPM ya que a pesar del uso profiláctico de las HBPM se detectó trombosis de venas subclavia y yugular en 66,2% (Yilmaz KB 2010)³⁶.

Es de destacar que en ninguno de los trabajos se comentan efectos secundarios extraordinarios como deficiencias vitamínicas clínicamente sintomáticas como la encefalopatía de Wernicke secundaria a NP⁴¹.

En los artículos de esta revisión se recogen 22 casos de sepsis por catéter, en los pacientes que recibieron NP central, dando lugar a una prevalencia de esta complicación del 3,29% IC 95% (1,94-4,64). Únicamente de Cicco y cols.¹⁹ hacen una descripción clara a priori de los criterios que definen esta complicación, que a su vez se asemejan a los de la guía para la prevención de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades²¹. En la misma guía, se recomienda expresar la incidencia de sepsis por catéter en forma de

casos por 1.000 días de uso del dispositivo, dato que también se aporta en el estudio de de Cicco. En esta publicación, se presentan los resultados relativos a la colonización microbiológica del catéter en dos grupos de pacientes con diversos tipos de tumores, uno con NP administrada mediante cateterización subclavia tradicional (grupo A, n = 58, 4 casos en 979 días de catéter) y otro con NP mediante catéter tunelizado subcutáneo (grupo B, n = 51, 2 casos en 1.008 días de catéter).

Cooper y cols.⁹ definen la septicemia como la presencia de cultivos positivos con hipotensión e hipoperfusión, en una muestra de pacientes postquirúrgicos registran un caso en el grupo control (n = 11) frente a ninguno en el grupo con NPP (n = 16) aunque no se puede conocer el origen de esa sepsis probablemente surge como una complicación de la cirugía. Bozetti y cols.¹² mencionan igualmente la bacteriemia, en este caso definiéndola como la existencia de dos hemocultivos consecutivos positivos sin shock, y aportan 2 casos en el grupo con NE (n = 159) y 4 en el grupo con NP (n = 158). Brennan y cols.¹¹ incluyen la sepsis por catéter entre las complicaciones denominadas menores, sin dar una definición clara, y describen 5 casos en el grupo con NPT (n = 60) y uno en el grupo control (n = 57). Finalmente, van Eys y cols.¹⁵ consideran que una infección está relacionada con el catéter si, en presencia de fiebre y hemocultivos positivos, se observan vegetaciones al retirar el mismo, no encontrando casos en ninguno de los grupos en estudio, con NP central (n = 23), desnutridos con NP central (n = 18) y control (n = 25).

En los demás estudios, no se establecen criterios para definir las complicaciones sépticas relacionadas con la NP, sin embargo se presentan como algunos casos de sepsis por catéter, todos ellos en pacientes con accesos centrales. Uno de los pacientes con NP (n = 40) del estudio de Ryu y colaboradores¹⁰ desarrolló una infección sistémica. Weiner y cols.¹⁸ afirman que en el grupo de NP (n = 54) aparecieron 9 casos de "sepsis documentada microbiológicamente", mientras que Heatley y cols.¹⁶ mencionan "un caso probado de septicemia" en el grupo con NPC de inserción periférica (n = 39). Rickard y cols.¹³ añaden también 4 casos en el grupo de NPC de los que en dos, los cultivos de sangre y punta de catéter fueron positivos, también registran otros dos casos de sepsis en el grupo de NPP.

La metodología aplicada y los datos que aportan estos estudios no nos permiten establecer conclusiones sobre la aparición de sepsis por catéter en este grupo de pacientes. Únicamente el estudio de de Cicco¹⁹ define esta complicación y presenta los datos adecuadamente. Sería interesante que futuros estudios, además de presentar los datos de la manera indicada anteriormente, aportasen información sobre determinados aspectos que pueden influir en la incidencia de infecciones relacionadas con el catéter, como son sus características técnicas (material, número de vías, protección antimicrobiana), punto y método de inserción (a ciegas o guiada por medios radiológicos) o los cuidados del acceso venoso (política de lavado de manos, antisép-

tico, apósito o cambios de sistemas de administración).

Es ésta una revisión donde la heterogeneidad de los estudios no permite extraer conclusiones firmes sobre los efectos secundarios de la Nutrición Parenteral en los pacientes oncológicos, su principal limitación es precisamente ésta, la falta de ensayos clínicos diseñados para detectar estos problemas que se encuentran muchas veces como comentarios asociados, observaciones no buscadas y sin embargo encontradas por los autores por lo tanto el rigor del ensayo no las contempla. Creemos necesario que futuros ensayos clínicos definan las complicaciones de la nutrición parenteral de forma homogénea y los estudien como objetivo primario.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral SENPE por su ayuda para la elaboración de la plataforma digital de trabajo colaborativo para realizar la revisión sistemática y al Centro Internacional Virtual de Investigación en Nutrición CIVIN por la creación y alojamiento de la plataforma.

Referencias

1. Johansson U, Rasmussen HH, Mowe M, Staun M. Clinical nutrition in medical gastroenterology: room for improvement. *Clin Nutr* 2009; 28 (2): 129-33.
2. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-21.
3. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (3): 255-59.
4. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 359-64.
5. Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella C et al. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 400-5.
6. Yang C, Bao-Lin L, Bin S, Ai-Shan C, Shi-Qing L, Wei S, et al. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (13): 1779-86.
7. Brennan MF. Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981; 305 (7): 375-382.
8. Mulder PO, Bouman JG, Gietema JA, Van Rijsbergen H, Mulder NH, Van der Geest S et al. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Comparison of total parenteral versus partial parenteral plus enteral nutrition. *J Cancer* 1989; 64 (10): 2045-52.
9. Cooper SC, Hulley CM, Grimley CE, Howden J, McCluskey K, Norton RN. Perioperative peripheral parenteral nutrition for patients undergoing esophagectomy for cancer: a pilot study of safety, surgical, and nutritional outcomes. *Int Surg* 2006; 91 (6): 358-64.
10. Ryu J, Nam BH, Jung YS. Clinical outcomes comparing parenteral and nasogastric tube nutrition after laryngeal and pharyngeal cancer surgery. *Dysphagia* 2009; 24 (4): 378-86.
11. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994; 220 (4):436-41.
12. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358 (9292): 1487-92.
13. Rickard KA, Foland BB, Detamore CM, Coates TD, Grosfeld JL, White NM, et al. Effectiveness of central parenteral nutrition versus peripheral parenteral nutrition plus enteral nutrition in reversing protein-energy malnutrition in children with advanced neuroblastoma and Wilms' tumor: a prospective randomized study. *Am J Clin Nutr* 1983; 38 (3): 445-56.
14. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24 (1): 7-14.
15. Van Eys J, Wesley M, Cangir A, Copeland E, Donaldson S, Ghavimi F et al. Safety of Intravenous Hyperalimentation in Children with Malignancies: A Cooperative Group Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6 (4): 291-4.
16. Heatley RV, Williams RH, Lewis MH. Pre-operative intravenous feeding--a controlled trial. *Postgrad Med J* 1979; 55 (646): 541-5.
17. Matsusue S, Nishimura S, Koizumi S, Nakamura T, Takeda H. Preventive effect of simultaneously infused lipid emulsion against thrombophlebitis during postoperative peripheral parenteral nutrition. *Surg Today* 1995; 25 (8): 667-71.
18. Weiner RS, Kramer BS, Clamon GH, Feld R, Evans W, Moran EM et al. Effects of intravenous hyperalimentation during treatment in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3 (7): 949-57.
19. De Cicco M, Panarello G, Chiaradia V, Fracasso A, Veronesi A, Testa V, et al. Source and route of microbial colonisation of parenteral nutrition catheters. *Lancet* 1989; 2 (8674): 1258-61.
20. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26 (1): 24-30.
21. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-10): 1-29.
22. Kovacevich DS, Papke LF; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: Centers for Disease Control and Prevention. *Nutr Clin Pract* 2003; 18 (1): 95-6.
23. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic Review of Peri-Operative Nutritional Supplementation in Patients Undergoing pancreaticoduodenectomy. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7 (1): 5-13.
24. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus Parenteral Nutrition after Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in the English Literature. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 739-55.
25. Fletcher JJ, Stetler W, Wilson TJ. The Clinical Significance of Peripherally Inserted Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis. *Neurocritical Care* 2011; 1556-0961.
26. Yilmaz KB, Akinci M, Dogan L, Yoluglu Z, Atalay C, Kulacoglu H. Central venous catheter-associated thrombosis in the perioperative period: a frequent complication in cancer patients that can be detected early with doppler examination. *Tumori* 2010; 96: 690-4.
27. Balestreri L, De Cicco M, Matovic M, Coran F, Morassut S. Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients: a phlebographic study. *Eur J Radiol* 1995; 20: 108-11.
28. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 325-30.
29. Boersma RS, Hamulyak K, Cate HT, Schouten HC. Congenital thrombophilia and central venous catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 643-9.

30. Curigliano G, Mandalà M, Sbanotto A, Colleoni M, Ferretti G, Bucciarelli P, et al. Factor v leiden mutation in patients with breast cancer with a central venous catheter: risk of deep vein thrombosis. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 98-102.
31. Jacobson S, Brismar B. Blood hemoglobin: a possible predictor of central venous catheter-related thrombosis in parenteral nutrition. *JPEN* 1985; 9: 471-3.
32. Morazin F, Kriegel I, Asselain B, Falcou MC. Symptomatic thrombosis in central venous catheter in oncology: a predictive score? *Rev Med Interne* 2005; 26: 273-9.
33. Köksoy C, Kuzu A, Erden I, Akkaya A. The risk factors in central venous catheter-related thrombosis. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 796-8.
34. Saranteas T, Poularas J, Mandila C, Kostopanagiotou GG, Karabinis A. Cardiovascular ultrasound in detecting central venous catheter thrombosis in the intensive care unit: splenectomy and antiphospholipid syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 574-6.
35. Jansen FH, van der Straaten HM, Roest M, Haas F, de Groot PG, Fijnheer R. Elevated levels of D-dimer and fragment 1+2 upon central venous catheter insertion and factor V Leiden predict subclavian vein thrombosis. *Haematologica* 2005; 90: 499-504.
36. Farge D, Durant C, Villiers S, Long A, Mahr A, Marty M, et al.; Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125: S108-16.
37. Boraks P, Seale J, Price J, Bass G, Ethell M, Keeling D, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998; 101: 483-6.
38. Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Pedicini V, Poretti D, Morengi E et al. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol* 2006; 81: 1-4.
39. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1650-3.
40. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (10): 901.e1-901.e13.
41. Sequeira Lopes da Silva JT, Almaraz Velarde R, Olgado Ferrero F, Robles Marcos M, Pérez Civantos D, Ramírez Moreno JM et al. Wernicke's encephalopathy induced by total parental nutrition. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 1034-36.