

Efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales: revisión sistemática y metaanálisis

Effect of enteral immunonutrition as a nutritional strategy in hospitalized cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis

Paulo E. RECOBA OBREGON^{1,2}, Juan GÓMEZ BERNAL^{3,4}, Gonzalo RIVERA ANDRADES⁵, Leslie BUEZO VILLENA⁶

1 Universidad Científica del Sur (UCSUR), Lima, Perú.

2 Grupo Especializado de Nutrición del Perú (GENUP), Lima, Perú.

3 Universidad Pública de Navarra, España.

4 Universidad Nacional Autónoma de México.

5 Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos INTA, Universidad de Chile.

6 Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés de Sucre.

Recibido: 18/agosto/2024. Aceptado: 6/octubre/2024.

RESUMEN

Introducción: El paciente oncológico con tratamiento quirúrgico gástrico o de colon con desnutrición, pueden presentar alteraciones relacionadas a la respuesta inflamatoria y complicaciones post operatorias.

Objetivo: El objetivo del siguiente artículo es el determinar, a partir de una revisión sistemática con metaanálisis, el efecto de la inmunonutrición enteral (arginina, glutamina, omega 3 y nucleótidos) como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales para la disminuir las complicaciones infecciosas post operatorias y modificar los cambios en la respuesta inflamatoria.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en español, inglés y portugués para en las bases de datos Medline a través de Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of

Science, EMBASE, Google Académico y Trip Data Base. Se realizó el filtro por duplicados por dos revisores con la herramienta Rayyan y la extracción de datos con la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta ROB-2. Se realizaron metaanálisis con modelos de efectos fijos y evaluación del sesgo de publicación mediante funnel plots.

Resultados: 18 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) internacionales (5,5 % desarrollados en América, 50 % en Asia y 44,5 % en Europa) se utilizaron para la construcción de la revisión sistemática. En cuanto a la inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar se encontró un nivel de certeza baja para los resultados de complicaciones post operatorias por infecciones (RR 0.74 IC 95%; 0.60-0.90, p=0.003; I²=12%, modelo de efectos aleatorios) en los pacientes con cáncer gástrico y colon.

Conclusiones: la inmunonutrición enteral podría tener poco a ningún efecto en la ocurrencia de las complicaciones post operatorias infecciosas en el paciente oncológico con cirugías mayores gastrointestinales.

PALABRAS CLAVE

Inmunonutrición, arginina, glutamina, omega-3, nucleótidos.

Correspondencia:

Paulo E. Recoba Obregón
nut.paulorecoba@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Oncological patients undergoing gastric or colon surgery with malnutrition may present alterations related to the inflammatory response and post-operative complications.

Objective: The aim of the following article is to determine, based on a systematic review with meta-analysis, the effect of enteral immunonutrition (arginine, glutamine, omega-3 and nucleotides) as a nutritional strategy in hospitalised cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery to reduce post-operative infectious complications and modify changes in the inflammatory response.

Material and Methods: An exhaustive search was conducted in Spanish, English and Portuguese for the Medline databases through Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of Science, EMBASE, Google Scholar and Trip Data Base. Duplicate filtering was performed by two reviewers using the Rayyan tool and data extraction with risk of bias assessment using the ROB-2 tool. Meta-analyses were performed with fixed effects models and publication bias assessment using funnel plots.

Results: 18 international randomised clinical trials (RCTs) (5.5 % developed in the Americas, 50 % in Asia and 44.5 % in Europe) were used for the construction of the systematic review. For enteral immunonutrition compared to standard enteral nutrition a low level of certainty was found for the outcomes of post-operative complications due to infections (RR 0.74 CI 95%; 0.60-0.90, $p=0.003$; $I^2=12\%$, random effects model) in patients with gastric and colon cancer.

Conclusions: Enteral immunonutrition may have little to no effect on the occurrence of infectious post-operative complications in the oncology patient with major gastrointestinal surgeries.

KEYWORDS

Immuno-nutrition, arginine, glutamine, omega-3, nucleotides.

ABREVIACIONES/ABBREVIATIONS

GCO: Observatorio Global del Cáncer.

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo.

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

DM: Diferencia de medias.

SMD: Diferencia de medias estandarizadas.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RS-MA: Revisión sistemática con metaanálisis.

INTRODUCCIÓN

Según el Observatorio Global del Cáncer (GCO por sus siglas en inglés) a nivel mundial se ha informado un incremento en los casos de cáncer de mama (11,7 %), cáncer de pulmón (11,4 %), cáncer de colon rectal (10 %), cáncer de próstata (7,3 %), cáncer de estómago (5,6 %) y un aumento en la prevalencia de mortalidad a nivel mundial de cáncer de pulmón (18 %), cáncer de colon rectal (9,4 %), cáncer hepático (8,3 %), cáncer gástrico (7,7 %), cáncer de mama (6,9 %) y cáncer de páncreas (4,7 %)¹.

Entre las causas de la mortalidad en los pacientes oncológicos se incluyen, la carencia de tratamiento médico en etapas tempranas de la enfermedad, presentar un cuadro de desnutrición calórica proteica hasta llegar a un estado de caquexia y no tener una adecuada alimentación por vía oral o alimentación artificial (nutrición enteral y/o parenteral)². En los pacientes con cáncer gastrointestinal, como por ejemplo cáncer gástrico, cáncer pancreático y cáncer colorrectal, se presenta una significativa pérdida de peso corporal y una desnutrición calórica proteica, que contribuye a la mortalidad³.

Los tratamientos médicos como la radioterapia, la cirugía, la inmunoterapia y la quimioterapia son eficaces, mientras el paciente mantenga un adecuado estado nutricional y no se pierda peso corporal⁴. Entre los principales procedimientos médicos destaca el procedimiento quirúrgico en etapas iniciales, para lo cual se debe realizar un adecuado tratamiento nutricional en el pre y post operatorio, de acuerdo a lo recomendado por la guía práctica de ESPEN⁵. Entre las cirugías mayores se incluyen aquellas que se practican a los pacientes con neoplasias gastrointestinales con el objetivo de mantener un adecuado estado nutricional y evitar complicaciones futuras, las guías de práctica clínica y los consensos de expertos relacionados con el soporte nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados, recomiendan cubrir el requerimiento energético y proteico basado en el soporte nutricional enteral o parenteral⁶.

La nutrición enteral es un pilar dentro del manejo clínico pre y post operatorio. Sin embargo, recientemente se ha investigado los efectos de la suplementación con inmunonutrientes (inmunonutrición) en el acto quirúrgico para la recuperación en el paciente oncológico. La inmunonutrición se define como la administración de nutrientes con capacidad inmunomoduladora, tanto de la inmunidad celular (linfocitos T) como humoral (anticuerpos). Además, la inmunonutrición pretende controlar la respuesta inflamatoria en diversas condiciones patológicas, incluyendo las cirugías mayores y menores⁷. En la atención nutricional de los pacientes quirúrgicos con cáncer, específicamente el rol de la inmunonutrición se ha investigado para proveer un adecuado estado nutricional, para prevenir y tratar el compromiso inmunológico, y para contribuir a la rehabilitación nutricional. Algunos autores reportan que este abordaje podría mejorar la respuesta

inmune en estos pacientes y disminuir el estado inflamatorio como consecuencia del evento post-quirúrgico⁸. En los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales, la inmunonutrición podría tener un rol fundamental, en las fases pre y post operatoria⁹. La suplementación enteral con omega-3 ha mostrado efectos anti-inflamatorios¹⁰, mientras que la glutamina podría evitar alteraciones en la función del sistema inmunológico y gastrointestinal en estados catabólicos¹¹. Por su parte, la arginina disminuye las alteraciones en la función inmunológica y repara los tejidos conectivos¹⁰. Finalmente, los nucleótidos contribuyen en múltiples funciones de la respuesta contra los tumores¹¹. Lo anterior debería favorecer la reducción de las complicaciones que se presentan en los pacientes hospitalizados con desnutrición calórica proteica moderada a severa¹². En este sentido, la prescripción de la inmunonutrición enteral pretende optimizar el estado nutricional, minimizar las complicaciones infecciosas, disminuir la estancia hospitalaria y mejorar la cicatrización de las heridas post operatorias¹³. Sin embargo, en la actualidad la evidencia aún presenta incertidumbres en el efecto de la inmunonutrición en cánceres particulares como lo son el colorrectal y gástrico. Algunos autores han propuesto modelos de atención o algoritmos de intervención basados en el riesgo nutricional del paciente (bajo vs medio y alto riesgo), y solo en aquellos pacientes con desnutrición se recomendaría la suplementación con inmunonutrientes¹⁴. Otros autores proponen su administración sin importar el estado nutricional del paciente debido a que una cirugía oncológica en este tipo de pacientes es considerada una cirugía mayor que genera repercusiones inflamatorias importantes sobre los pacientes y alteraciones sobre el sistema inmunológico. Por lo anterior el objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis fue evaluar el efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales para disminuir las complicaciones post operatorias y la modificación en los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria.

MÉTODOS

Revisión sistemática y protocolo

La siguiente investigación se realizó tomando en cuenta las recomendaciones para la realización de revisiones sistemáticas de intervención del grupo Cochrane¹⁵ y la guía actualizada para el reporte de revisiones sistemáticas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA, por sus siglas en inglés)¹⁶. La revisión sistemática se registró en PROSPERO con el código CRD42022300675.

Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Se realizó una estrategia de búsqueda para la identificación de ensayos clínicos controlados aleatorizados en pacientes con cáncer gástrico y/o cáncer colon que hubieran recibido al me-

nos en uno de los grupos de intervención suplementación con inmunonutrición (omega 3, glutamina, arginina y/o nucleótidos) por vía enteral, en el pre y/o post operatorio. El algoritmo de selección se basó en palabras claves y términos MeSH en correspondencia con la pregunta de investigación, el cual fue realizado mediante la estrategia PICO. Se consultaron las bases de datos Medline a través de Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of Science y EMBASE. Adicionalmente se dispuso de una búsqueda manual de los 200 primeros resultados en Google Académico y Trip Data Base. Todos los archivos obtenidos de las estrategias de búsqueda fueron trabajados en Rayyan© y gestionados con la herramienta Mendeley©. Las estrategias completas pueden consultarse en suplementarios.

Extracción y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Los estudios fueron seleccionados por dos investigadores (J.G. y P.R.) en los idiomas inglés, español o portugués, no se realizaron restricciones de tiempo. Los artículos científicos se filtraron considerando los criterios de exclusión y se eliminaron aquellos alojados en más de una base de datos, por el criterio de duplicidad con el programa Rayyan®. El segundo tamizaje se realizó con base en los títulos y resúmenes de los artículos. Finalmente, el tercer tamizaje fue bajo la lectura completa del texto de cada uno de los artículos (ver figura 1). Dos revisores evaluaron de forma independiente (J.G. y P.R.) el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2) (ver figura 2). Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso entre los revisores.

Análisis de los desenlaces de los artículos incluidos

Se realizaron metaanálisis con modelo de efectos fijos y aleatorios. Para los resultados dicotómicos, por ejemplo, las complicaciones post operatorias infecciosas fueron tomadas como si y no. Mientras que para las variables continuas se analizaron con el inverso de la varianza de los outcomes primarios y secundarios con la herramienta RevMan Web®. Y finalmente se construyeron tablas de resumen de los resultados con evaluación de la calidad mediante sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)¹⁷.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron 1602 publicaciones, se eliminaron 1208 artículos por duplicidad y 343 publicaciones que no cumplía con los criterios de inclusión. Un total de 51 artículos científicos se revisaron a texto completo. De los seleccionados, 18 ECAs fueron incluidos en la revisión sistemática. De estos artículos, 13 corresponden a la intervención nutricional en pacientes con cán-

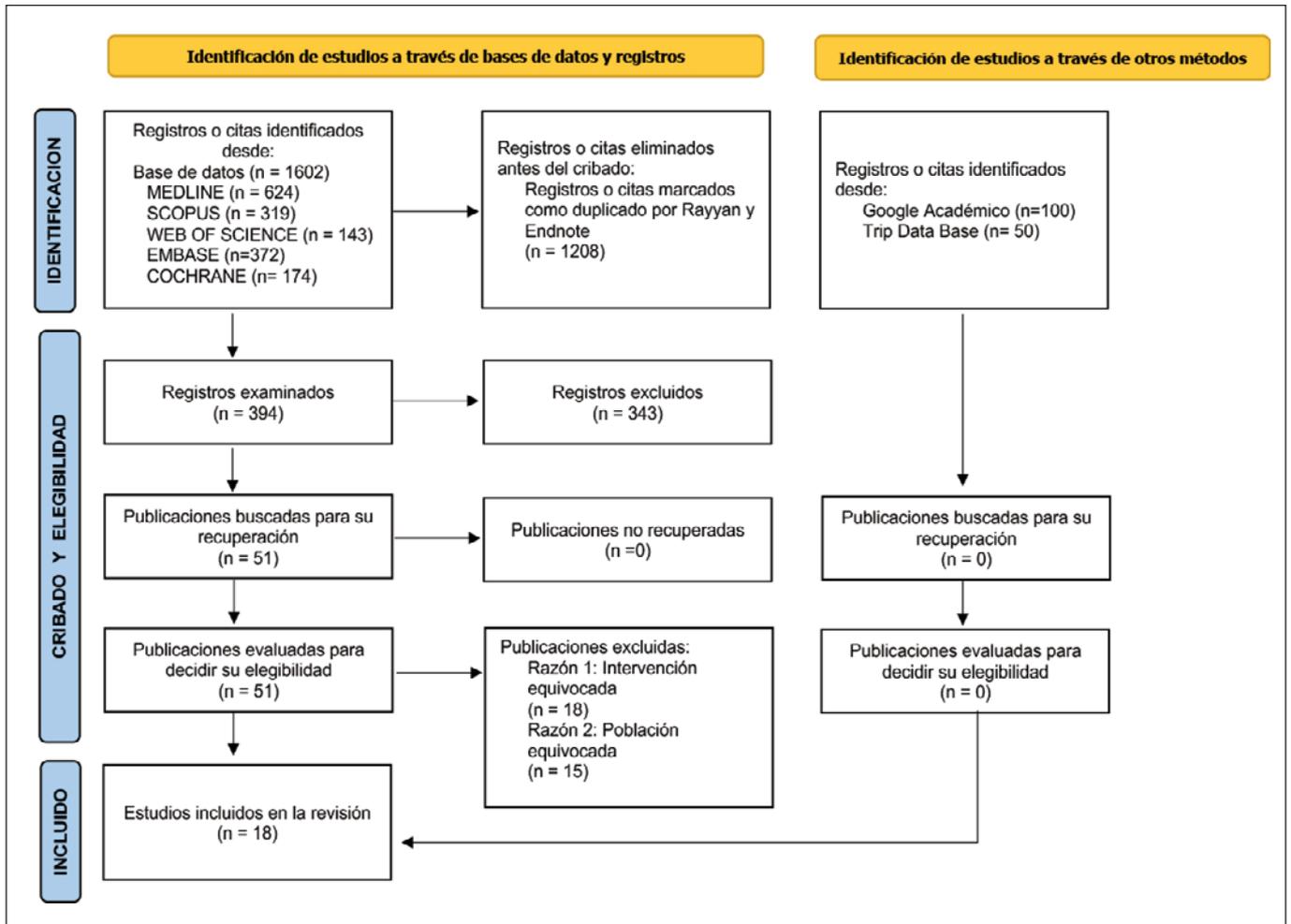


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para el proceso de selección de artículos para su inclusión

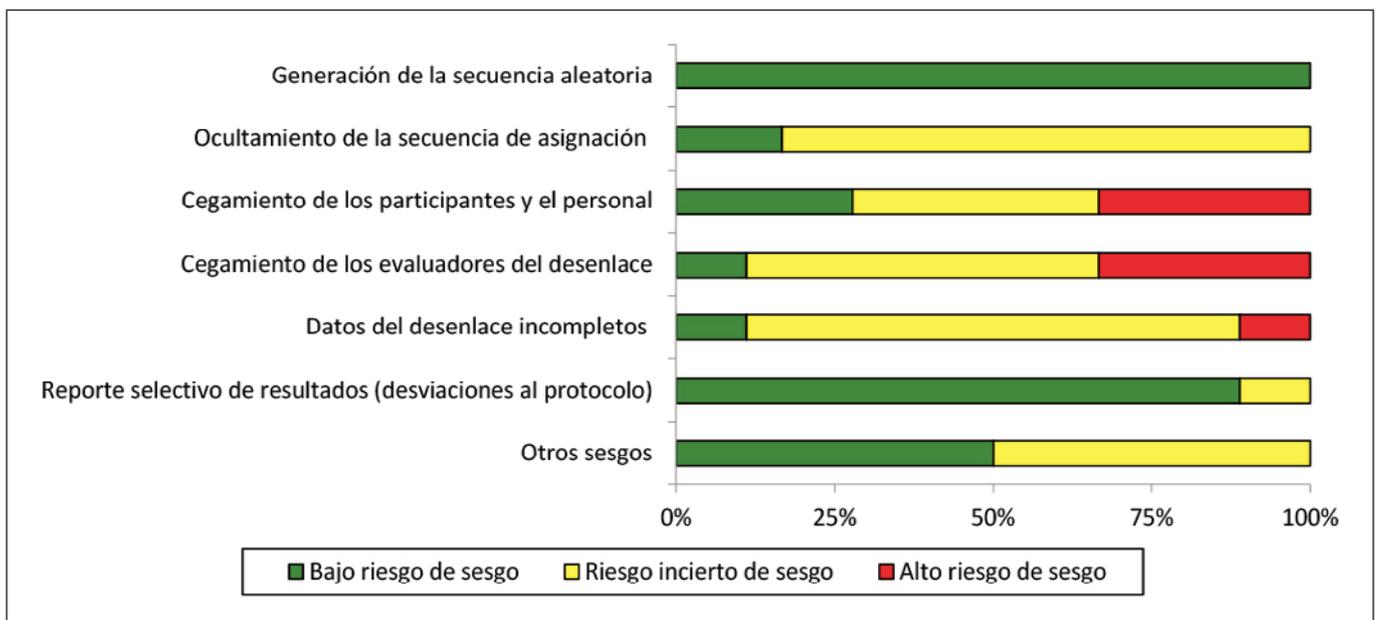


Figura 2. Gráfico de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

cer gástrico y 5 a pacientes con cáncer de colon. el proceso completo de la selección de estudios puede verse en la figura 1.

Características de los estudios

Un total 1768 participantes analizados para evaluar la eficacia de la inmunonutrición enteral vs nutrición enteral estándar. Uno sudamericano¹⁸, nueve asiáticos¹⁹⁻²⁷ y ocho europeos²⁸⁻³⁵. Entre los hallazgos principales se reportó que según las complicaciones post operatoria se presentaron las complicaciones infecciosas, las complicaciones no infecciosas y una disminución de la estancia hospitalaria; mientras que según la respuesta inflamatoria presentaron una disminución de la Proteína C Reactiva (PCR) y albumina, por otro lado un aumento del recuento leucocitario total (RTL) y linfocitos T CD4. Así mismo no se reportaron efectos secundarios ni se reportó muertes intrahospitalarias por la suplementación de inmunonutrición enteral en estos tipos de pacientes oncológicos adultos y adultos mayores.

Riesgo de Sesgo de lo estudios incluidos

Este análisis se expresó a través del riesgo de sesgo por porcentajes (ver figura 2), respecto a la intervención nutricional en paciente con cáncer gástrico y cáncer colorrectal, se valoraron la generación de suencia aleatorio, cegamiento, datos incompletos y reporte selectivo. El análisis de los estudios incluidos muestra un riesgo importante en la asignación, el cegamiento y los datos de desenlace incompletos. Todos los estudios tuvieron una generación de secuencia aleatoria exitosa.

Se realizaron modelos de efectos fijos y aleatorios, no se encontraron diferencias en las medidas globales al realizar el análisis de sensibilidad. Se decidió presentar los resultados mediante modelos de efectos fijos. El resumen de la evidencia de los desenlaces evaluados puede consultarse en la tabla 1.

Desenlace, complicaciones infecciosas

Del total de los 18 artículos incluidos solo 14 estudios informaron para el evento de interés complicaciones infecciosas para los dos tipos de cáncer con las distintas pautas de intervención (pre y post quirúrgico). Los resultados demostraron que existe una diferencia en un menor riesgo de complicaciones infecciosas post operatorias entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: RR 0.74 (IC 95%; 0,60 – 0,90), $p = 0,003$, $I^2 = 19\%$, calidad baja, figura 3).

Desenlace, marcadores de respuesta inflamatoria

4 marcadores fueron reportados en los estudios, proteína C reactiva, recuento leucocitario, linfocitos T CD4 y concentra-

ción de albúmina. Para el evento recuento leucocitario se encontró una diferencia en la concentración sanguínea con una reducción entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV -1.29 (IC 95%, -1.35 a -1.22), $p = <0.0001$, $I^2 = 100\%$, calidad baja). En cuanto a las concentraciones séricas de proteína C reactiva. Los resultados fueron los siguientes, modelo de efectos fijos: IV -21,08 (IC 95%, -22,35 a -19,83), $p = <0,00001$, $I^2 = 86\%$, calidad baja. Para la concentración sérica de albúmina se encontró que no existía diferencia en su concentración entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV -0.04 (IC 95%, -0.11 a 0.04), $p = 0.31$, $I^2 = 59\%$, calidad baja).

Finalmente, los resultados en los valores porcentuales medios de la concentración de linfocitos T CD4 mostraron una diferencia de media con mayor concentración cuando los participantes recibieron inmunonutrición en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos aleatorios: IV 2.76 (IC 95%, -1.26 a 6.79), $p = 0.18$, $I^2 = 100\%$, calidad baja, figura 4).

DISCUSIÓN

La inmunonutrición enteral con arginina, omega-3, glutamina y nucleótidos en paciente con cáncer gástrico y/o colon en tratamiento pre y post operatorio podría reducir o tener poco a ningún efecto en complicaciones post operatorias infecciosas en comparación con la nutrición enteral sin suplementación. El tratamiento de manera individual de estos inmunonutrientes ha reportado una disminución de las complicaciones post operatorias por infecciones³⁶. Sin embargo, no pudieron ser evaluados el impacto de manera individual por información escasa. En cuanto a los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria de la proteína C reactiva, recuento leucocitario total y linfocitos T CD4 fueron inciertos.

En un estudio de revisión sistemática y metaanálisis, realizado por Yu y cols., se analizaron 61 investigaciones de tipo ECA con 5983 pacientes totales donde se evaluó la eficacia pre quirúrgica de la inmunonutrición con arginina, nucleótidos y ácidos omega-3 mediante nutrición enteral o parenteral frente la nutrición estándar. El resultado principal evidenció la disminución de la estancia hospitalaria y del riesgo de complicaciones infecciosas post operatorias que incluyen la infección de la herida post operatoria, infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, sepsis y fuga anastomótica (modelo de efectos fijos; RR 0,71; IC 95 %; 0,64 a 0,79; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$), esto contribuye positivamente al resultado de nuestro análisis que muestra que la inmunonutrición enteral reduce las complicaciones infecciosas post operatoria. Sin embargo, en el estudio de Yu y cols., no se demostró el efecto respecto a las complicaciones infecciosas post opera-

Tabla 1. Resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia de recomendación en los pacientes con cáncer gástrico y colon con tratamiento quirúrgico de inmunonutrición enteral

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Nutrición enteral estándar sin suplementación	Riesgo con Suplementación con inmunonutrición enteral				
Complicaciones post operatorias: Infecciosas (CI)	236 por 1000	175 por 1000 (142 a 213)	RR 0.74 (0.60 a 0.90)	1411 (14 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La suplementación con inmunonutrición podría reducir/tener poco a ningún efecto en complicaciones post operatorias infecciosas pero la evidencia es muy incierta.
Respuesta inflamatoria: Recuento Leucocitario Total (RLT)	La media respuesta inflamatoria: Recuento Leucocitario Total (RLT) 8.66 x 10 ³ /μL	Media 8.26 x 10³/μL	IV -1.29 (-1.35 a -1.22)	575 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	No hay diferencias de efectos entre las intervenciones. La suplementación con inmunonutrición podría tener poco a ningún efecto sobre el conteo total de leucocitos como parte de la respuesta inflamatoria.
Respuesta inflamatoria: Proteína C Reactiva (PCR)	La media respuesta inflamatoria: Proteína C Reactiva (PCR) 70.72 mg/dL	Media 71.06 mg/dL	IV -21.08 (-22.34 a -19,83)	550 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	No hay diferencias de efectos entre las intervenciones. La suplementación con inmunonutrición podría tener poco a ningún efecto sobre la proteína C reactiva como parte de la respuesta inflamatoria.
Respuesta inflamatoria: Linfocitos T CD4	La media respuesta inflamatoria: Linfocitos T CD4 34.85 %	Media 37.77 %	IV 1.26 (1.15 a 1.36)	401 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	No hay diferencias de efectos entre las intervenciones. La suplementación con inmunonutrición podría tener poco a ningún efecto sobre el CD4 como parte de la respuesta inflamatoria.
Respuesta inflamatoria: Albúmina (ALB)	La media respuesta inflamatoria: Albúmina (ALB) 17.26 g/L	Media 17.6 g/L	IV -0.04 (-0.11 a 0.04)	1324 (13 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,d}	No hay diferencias de efectos entre las intervenciones. La suplementación con inmunonutrición podría tener poco a ningún efecto sobre el marcador de albumina como parte de la respuesta inflamatoria.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). **CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo.

Explicaciones: a. En la mayoría de estudios se detectaron alto riesgo de sesgo en el cegamiento y datos no reportados sobre las estrategias del cegamiento / b. Sesgo de publicación / c. Alta heterogeneidad no explicada / d. Inconsistencia en los resultados.

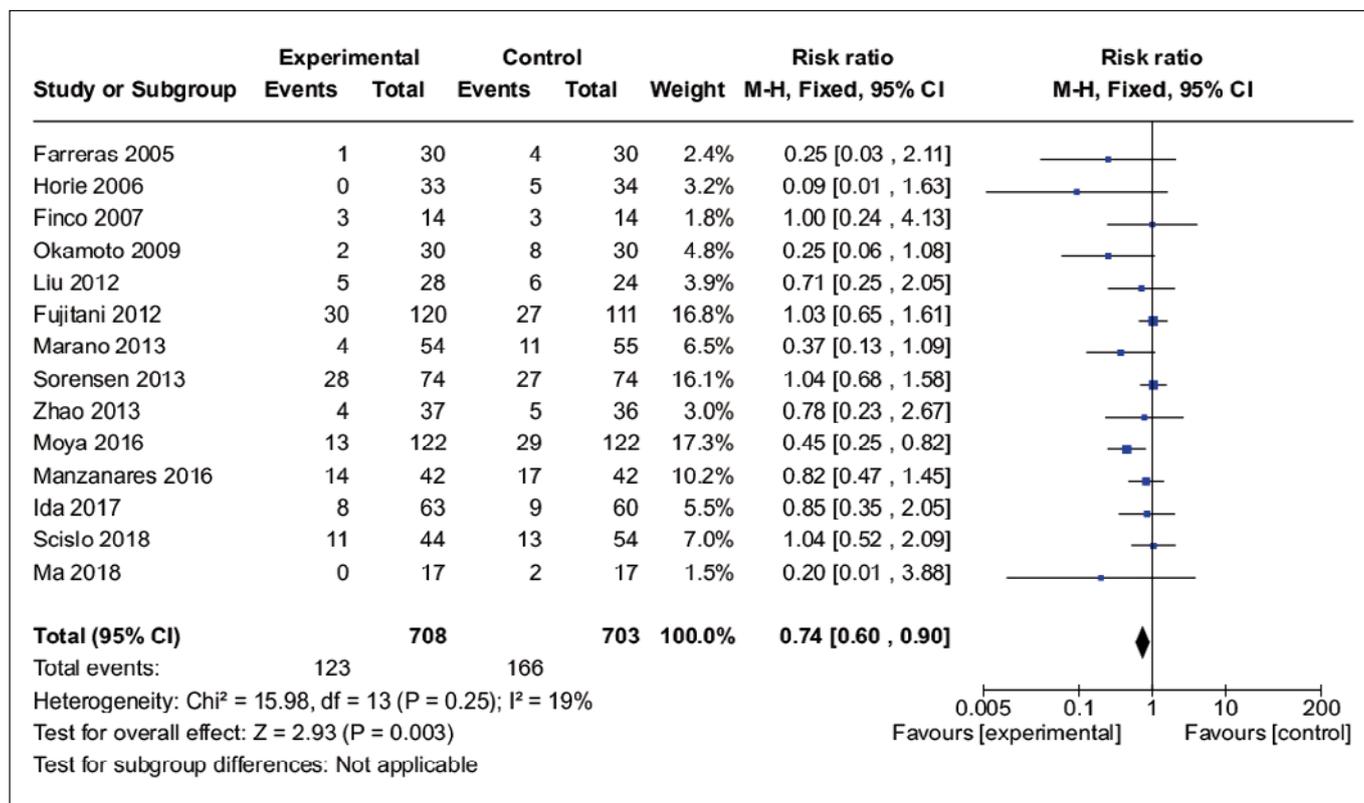


Figura 3. Metaanálisis para complicaciones post operatorias infecciosas en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas

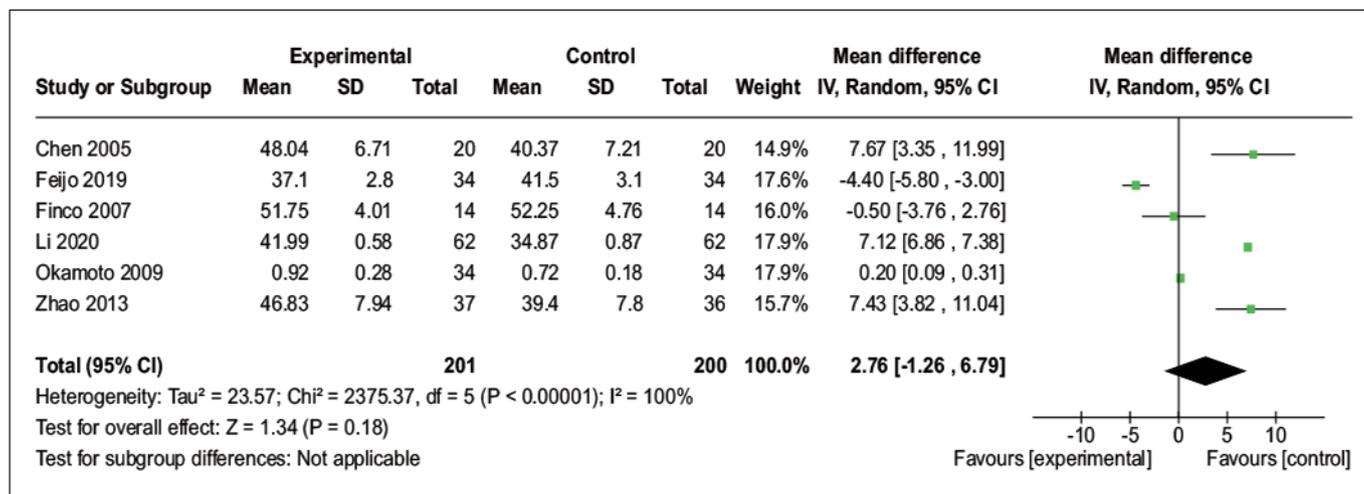


Figura 4. Metaanálisis para la respuesta inflamatoria, bioquímicas; CD4 en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas

torias por cuadros de sepsis y en la mortalidad por causas asociadas al post operatorio³⁷.

En otra revisión sistemática y metaanálisis, se consideró el reporte de pacientes pre quirúrgicos con diferentes cánceres gastrointestinales (colorrectal, páncreas, gástrico, hepático y esófago), suplementados con omega-3, arginina y nucleótidos durante 5 días antes del acto quirúrgico. En este estudio,

Adiamah y cols., analizaron 16 estudios de tipo ECA con 1387 pacientes oncológicos, de los cuales 715 pacientes son del grupo de inmunonutrición y 672 pacientes son del grupo control. Los autores reportaron efectos favorables con respecto a las complicaciones infecciosas post operatorias (modelo de efectos aleatorios; OR 0,52; IC 95 %; 0,38 a 0,71; p<0,0001; I²=16%), esto se encuentra a favor de lo reportado

en nuestro estudio con relación a la suplementación de inmunonutrición enteral. Sin embargo, menciona que no hubo un efecto positivo ante el indicador de complicaciones no infecciosas, mortalidad y estancia hospitalaria en estos pacientes³⁸.

Otra revisión sistemática con metaanálisis, de Cheng y cols., analizó siete investigaciones de tipo ECA incluyó a 583 pacientes con cánceres gástrico sometido a tratamiento de gastrectomía total suplementados por omega-3, arginina, glutamina y nucleótidos durante el manejo pre o post quirúrgico. Se evidenciaron efectos favorables con respecto a las complicaciones post operatorias (3 ECA, 229 participantes, RR 0,29; IC 95 %; 0,14 a 1,60; p=0,001; I²=0%) y la respuesta inmune, aumentando los linfocitos T CD4+ (3 ECA, 159 participantes, DME 0,99; IC 95 %; 0,65 a 1,33; p<0,00001; I²=0%), estos hallazgos reportaron resultados similares a nuestro análisis³⁹ respecto a las complicaciones infecciosas y los valores de inmunocomponentes como los linfocitos T CD4+. Hallazgos similares fueron reportados en la revisión sistemática con metaanálisis realizada por Song y cols., en China, conformada por 9 estudios de tipo ECA y 785 pacientes, se reportó que la inmunonutrición enteral en estos tipos de pacientes con cáncer gástrico modula la respuesta inflamatoria, al incrementar los linfocitos T CD4+ (5 ECA, 159 participantes, DME 0,81; IC 95 %; 0,53 a 1,09; p<0,00001; I²=0 %). Por otra parte, se reduce la IL-6 (2 ECA, DM -98,22; IC 95 %; -156,16 a -40,28; p=0,0009; I²=0 %) y el TNF- α (2 ECA, DM -118,29; IC 95 %; -162,00 a -74,58; p<0,00001; I²=0 %), sugiriendo un efecto anti-inflamatorio⁴⁰. Los procesos celulares por los cuales los inmunonutrientes tienen un efecto fueron reportados por D'Ignazio y cols., donde reportan un impacto favorable en el microambiente tumoral, activando la vía inflamatoria, en términos de respuesta humoral y celular¹⁴⁻⁴¹. Así mismo, analizaron el perfil inmunohistoquímico de los cortes histológicos evaluados durante la biopsia preoperatoria y después de la extracción de la muestra quirúrgica, donde en este último se reportó que en las estructuras inmunofenotípicas de las células inmune en el microambiente tumoral evaluado de las piezas quirúrgicas, presentaron un mayor número de linfocitos T citotóxicos y T auxiliares y un menor número de linfocitos que presentaban un fenotipo de agotamiento (linfocitos CD8 y PD-1 positivos) y de fenotipo regulador (linfocitos CD4 y FOXP3) en comparación con lo mostrado en la biopsia preoperatoria⁴¹. Estos mecanismos podrían explicar como la suplementación con estos inmunonutrientes podrían tener un impacto sobre la respuesta inmune y así reducir complicaciones infecciosas tras el post operatorio y el proceso inflamatorio del mismo procedimiento quirúrgico.

En nuestra revisión no se encontró un efecto sobre las concentraciones séricas de albúmina. Esto es similar a los reportado por Rinninella y cols.⁴² donde no se observó un efecto favorable en relación al aumento de albúmina, el cual sirvió como uno de los marcadores de la respuesta inflamatoria en

el tratamiento post operatorio en estos tipos de pacientes. Esto es congruente con lo comunicado por ASPEN en el año 2021, que menciona que las proteínas viscerales como la albúmina y prealbúmina (proteínas no sintetizadas a nivel hepático en la fase aguda de la inflamación), están estrechamente relacionadas con respecto al estado inflamatorio crónico y/o agudo (como es el proceso quirúrgico) de estos pacientes hospitalizados y la explicación con la que fundamentan que no se deben utilizar como marcadores nutricionales en la fase aguda del procedimiento quirúrgico⁴³. Resultados similares son reportados por Rinninella y cols., en Italia, donde se reportó que las proteínas de fase aguda negativa (como la albúmina y pre albúmina) evaluados desde el día 1 hasta el día 7 del post operatorio, no mostraron un efecto positivo respecto a la respuesta inflamatoria sobre las concentraciones de albúmina (4 ECA, 390 participantes, DME 0,03; IC 95 %; -0,21 a 0,28; p=0,80; I²=0 %), prealbúmina (3 ECA, DME 0,45; IC 95 %; -0,07 a 0,97; p=0,09; I²=60 %) en los pacientes con cáncer gástrico⁴². Actualmente, no se puede dar una recomendación exacta, porque la evidencia encontrada es de baja calidad y escasa sobre el efecto del tratamiento en prescripción individual de cada uno de los inmunonutrientes durante la terapia pre y post quirúrgica en paciente con cáncer gástrico o de colon¹⁸.

CONCLUSIÓN

La inmunonutrición enteral con arginina, omega-3, glutamina y nucleótidos en paciente con cáncer gástrico y/o colon en tratamiento pre y post operatorio, disminuye las complicaciones post operatorias por infecciones, con un nivel de certeza baja; modifican los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria de la proteína C reactiva, recuento leucocitario total y linfocitos T CD4, con un nivel de certeza muy baja. Por lo que la intervención podría tener poco a ningún efecto sobre las complicaciones post operatorias en los pacientes oncológicos analizados en esta revisión. Se requieren de estudios adicionales con mejor calidad metodológica y en donde se evalúe de forma explícita los tiempos de intervención con la inmunonutrición. Además de un análisis por subgrupos para cada una de las combinaciones y dosis de los componentes inmunológicos utilizados en la suplementación enteral (arginina, omega-3, glutamina y nucleótidos).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joel de León Delgado y a la Dra. Giselle Fernández, por su apoyo y asesorías durante la investigación realizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Iarc.fr. [citado el 17 de agosto de 2024]. All cancers Source: Glocan 2020 - World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Ocón MJ, Luengo LM, Virizuela JA, Álvarez J, Jiménez P, Cervera M, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer pa-

- tients: An expert consensus report. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:17–23.
3. Vargas-Arce Y, Abarca-Gómez L. Prevalencia de la caquexia oncológica en pacientes a nivel de atención primaria: un enfoque paliativo. *Acta Med Costarric.* 2016;58(4):171–7.
 4. Correa J, Figueroa J, Castaño R, Madrid J, Calle M, Sanabria A. Principios de cirugía oncológica. *Rev Colomb.* 2016;31:185–96.
 5. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition.* 2021;40(5):2898–913.
 6. De las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clinical and Translational Oncology.* 2019;21(1):87–93.
 7. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2017;36(1):11–48.
 8. Singer P, Reintam A, Berger M, Alhazzani W, Calder P, Casaer M, et al. ESPEN Guideline ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019;38(1):48–79.
 9. Nivaldo B de P. Consenso nacional de nutrição oncológica. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2016;2(2):1–114.
 10. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition.* 2021;40(7):4745–61.
 11. Bermúdez C, Sanabria Á, Ayala J, Becerra A, Chona M, Colpas L, et al. Inmunonutrición perioperatoria. Consenso de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo.* 2019;2(1):15–28.
 12. González L, Orella Duré Z, Villalba W, Encina W, Arandia J, Arandia R, et al. Efecto de los protocolos perioperatorios de recuperación mejorada y convencional sobre la glicemia y el porcentaje de linfocitos en pacientes con cáncer colorrectal en el Instituto Nacional del Cáncer “Prof. Dr. Manuel Riveros”. *Cir parg.* 2019;44(1):19–23.
 13. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Solis N, Valencia M, Sanchez M, et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2019;23(8):1682–93.
 14. Pinzón O, Morales M, Kling J, Ariza J. Inmunonutrición, cirugía y oncología: un modelo de atención nutricional basado en la evidencia. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria.* 2022;42(3):68–78.
 15. Higgins J, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.* Vol. 5. 2011. 1–639 p.
 16. Moraga J, Cartes-Velásquez R. Pautas de chequeo, parte II: Quorum y Prisma*. *Rev Chil Cir.* 2015;67(3):325–30.
 17. Sanabria A, Rigau D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47(1):48–55.
 18. Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, Dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of ω -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019;61:125–31.
 19. 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. *British Journal of Surgery.* 2012;99(5):621–9.
 20. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery.* 2017;104(4):377–83.
 21. 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 ω -3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg.* 2009;33(9):1815–21.
 22. Chen DW, Fei ZW, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg.* 2005;28(2):121–4.
 23. Liu H, Ling W, Shen ZY, Jin X, Cao H. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy. *J Dig Dis.* 2012;13(8):401–6.
 24. Zhao H, Zhao H, Wang Y, Jing H, Ding Q, Xue J. Randomized clinical trial of arginine-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(9):1465–70.
 25. Li K, Xu Y, Hu Y, Liu Y, Chen X, Zhou Y. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Journal of Investigative Surgery.* 2020;33(10):950–9.
 26. Ma C, Tsai H, Su W, Sun L, Shih Y, Wang J. Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study. *J Postgrad Med.* 2018;64(3):155–63.
 27. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today.* 2006;36(12):1063–8.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Klek S, Scislo L, Walewska E, Choruz R, Galas A. Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric can-

- cer patients: A randomized, controlled trial. *Nutrition*. 2017;36:46–53.
31. 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. *Clinical Nutrition*. 2005;24(1):55–65.
 32. Manzanares M, Martín J, Amo M, Casanova D. Estudio prospectivo y randomizado sobre inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios. *Cirugía y Cirujanos*. 2017;85(5):393–400.
 33. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2007;21(7):1175–9.
 34. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(2):33–42.
 35. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez J, Garcea A, Blasco O, Blanco F, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol. *Medicine*. 2016;95(21):1–11.
 36. Peters E, Smeets BJJ, Nors J, Back C., Funder J., Sommer T, et al. Perioperative lipid-enriched enteral nutrition versus standard care in patients undergoing elective colorectal surgery (SANICS II): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):242–51.
 37. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(5):742–67.
 38. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo D. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270(2):247–56.
 39. 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.
 40. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, 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*. 2015;94(31).
 41. D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, Polom K, Marano L, Spagnoli L, et al. Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:153–9.
 42. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:28–42.
 43. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*. 2021;36(1):22–8.