
Inmunonutrición versus terapia nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo: revisión

Modalidad **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario de Nutrición y Salud

Autor/a: María Soto Hormigo
Tutor/a del TFM: Clara Colina Coca

Segundo semestre

31/5/21-21/6/21

ÍNDICE.

Resumen.....	3
Abstract.....	4
1. Introducción.....	5-7
2. Objetivos.....	8
3. Metodología.....	8-11
4. Resultados.....	11-20
5. Discusión.....	21-25
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	25-28
7. Conclusiones.....	28-29
8. Bibliografía.....	29-33

Resumen.

Objetivos: la malnutrición es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento activo con cirugía, radio-quimioterapia o quimioterapia; ocasionando inmunosupresión y aumento de respuesta inflamatoria. Esta revisión pretende analizar la evidencia científica en la efectividad de suplementación con inmunonutrientes versus suplementación estándar en pacientes sometidos a terapias onco-específicas.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica retrospectiva en Medline y SciELO.org desde marzo de 2021 hasta 10 años atrás de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), metanálisis y revisiones sistemáticas; para analizar la evidencia científica de la efectividad de la inmunonutrición (INM) versus suplementación estándar en términos de comorbilidades secundarias a terapias oncológicas. El objetivo secundario fue establecer la existencia de diferencias entre los grupos en: estancia hospitalaria, supervivencia global, estado nutricional (EN) y marcadores inflamatorios/inmunológicos.

Resultados: de los 358 artículos, se identificaron 13 metanálisis/revisiones sistemáticas y 11 ECAs (26.396 participantes). La mayoría se realizaron en cáncer gastrointestinal y cabeza/cuello, que recibieron tratamiento quirúrgico. Los estudios revelaron mejoría con INM en complicaciones infecciosas, no infecciosas y globales; estancia hospitalaria y marcadores inflamatorios/inmunológicos. No se encontraron diferencias en morbilidad secundaria a radio-quimioterapia o quimioterapia. Sólo un estudio halló aumento de supervivencia global. Los datos reportados del EN son escasos y variables.

Conclusiones: esta revisión aporta suficiente evidencia para afirmar que la INM enteral perioperatoria puede mejorar morbilidad global, infecciosa y no infecciosa, al mismo tiempo que disminuye estancia hospitalaria al modular respuesta inmunitaria/inflamatoria. Aunque la INM parece prometedora para mantener EN y mejorar supervivencia, se necesitarían estudios bien diseñados para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: radio-quimioterapia, quimioterapia, inmunonutrición, marcadores inflamatorios, perioperatoria.

Abstract.

Background: malnutrition is a frequent complication in cancer patients who receive active treatment with surgery, radio-chemotherapy or chemotherapy; causing immunosuppression and increased inflammatory response. This review aims to analyze the scientific evidence on the effectiveness of immunonutrient supplementation versus standard supplementation in patients undergoing onco-specific therapies.

Methods: a retrospective literature search was conducted on Medline and SciELO.org from March 2021 to 10 years ago for randomized clinical trials (RCTs), meta-analysis, and systematic reviews; to analyze the scientific evidence of the effectiveness of immunonutrition (IM) versus standard supplementation in terms of comorbidities secondary to cancer therapies. The secondary objective was to establish the existence of differences between the groups in: hospital stay, overall survival, nutritional status (NS) and inflammatory / immunological markers.

Results: of the 358 articles, 13 meta-analysis / systematic reviews and 11 RCTs (26,396 participants) were identified. Most were performed in gastrointestinal and head / neck cancer, which received surgical treatment. The studies revealed improvement with IM in infectious, non-infectious and global complications; hospital stay and inflammatory / immunological markers. No differences were found in morbidity secondary to radio-chemotherapy or chemotherapy. Only one study found an increase in overall survival. The data reported from the NS are scarce and variable.

Conclusions: this review provides sufficient evidence to affirm that perioperative enteral IM can improve global, infectious and non-infectious morbidity, while reducing hospital stay by modulating the immune / inflammatory response. Although IM appears promising for maintaining NS and improving survival, well-designed studies would be needed to confirm these findings.

Key words: radio-chemotherapy, chemotherapy, immunonutrition, inflammatory markers, perioperative.

1. Introducción.

El *cáncer* es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasiona 8,8 millones de defunciones. Aproximadamente una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad¹.

La mayoría de los pacientes oncológicos están en riesgo de desnutrición o malnutridos. Se estima que al inicio del diagnóstico presentan pérdida de peso el 15-40%, afectándose con la progresión de la enfermedad hasta el 80% de los pacientes². Según un subanálisis del estudio **PREDyCES**, la prevalencia de pacientes oncológicos hospitalizados que al alta se encuentran en riesgo de *malnutrición* es del 36.4% versus el 33.9% al ingreso. Solamente un tercio de ellos, reciben algún tipo de suplemento nutricional al alta³. Paralelamente, se observa que la *malnutrición* asocia estancias hospitalarias más largas y aumento de los costes sanitarios.

La expresión más severa de la *malnutrición* en *cáncer* es la **caquexia cancerosa** consistente en anorexia, pérdida peso y mal estado funcional; existiendo una asociación consistente entre los *marcadores inflamatorios* y la desregulación del sistema inmune con la consiguiente alteración de la respuesta inmune innata (figura 1). Así, las **citoquinas pro-inflamatorias** (*IL-1*, *IL-6* y *TNF- α*) producidas por el propio tumor determinan inflamación sistémica afectando a todo el organismo (figura 1), a través de las señales del sistema nervioso central (anorexia), pérdida de masa muscular, cambios en el metabolismo hepático y en el metabolismo lipídico con aumento de la lipólisis⁴. Las citoquinas circulantes a través de las proteínas de fase aguda (por ejemplo, proteína C reactiva) pueden suprimir el aclaramiento de los fármacos antineoplásicos, aumentando su toxicidad y la progresión tumoral^{5,6}.

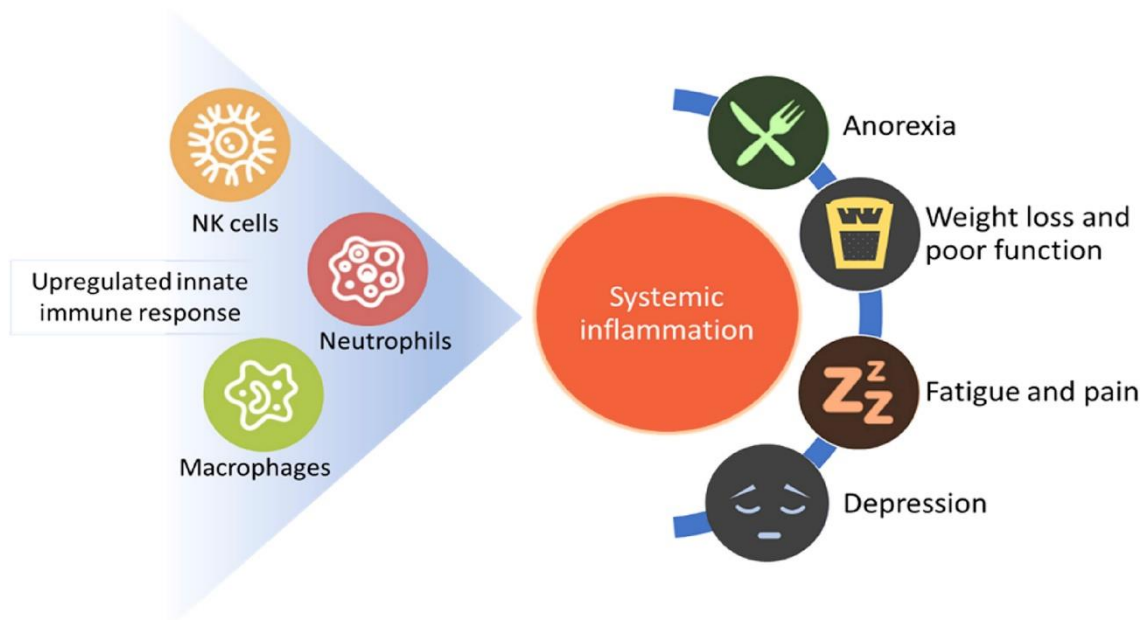


Figura 1. Asociación entre sistema inmunológico (respuesta inmune innata), inflamación sistémica y los síntomas clínicos en *cáncer*. Fuente: (4).

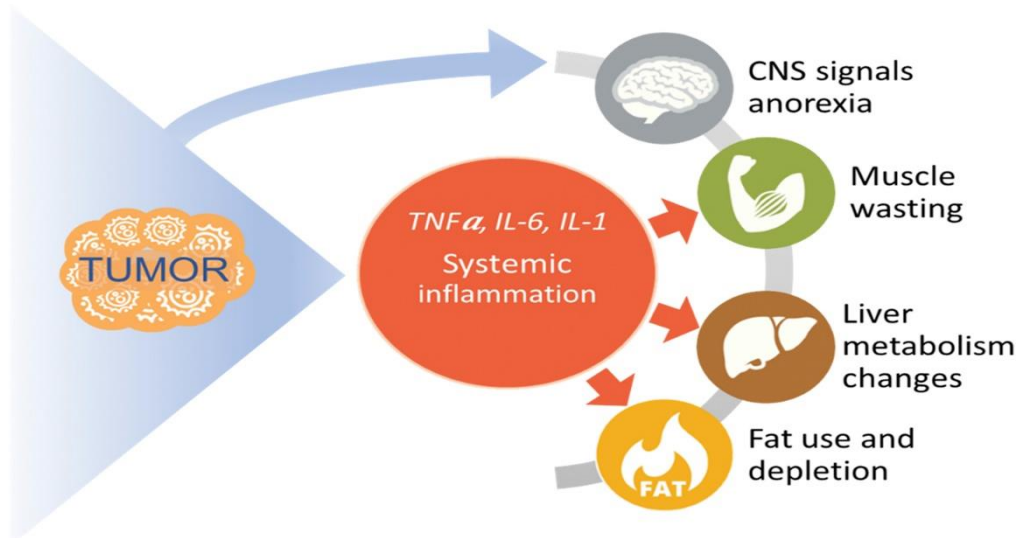


Figura 2. Metabolismo y fisiopatología en presencia de enfermedad tumoral. El tumor actuaría por sí mismo y a través de otros factores que afectan al cerebro, músculo, hígado y metabolismo de los lípidos. Fuente: (4).

Así pues, las deficiencias nutricionales alteran la respuesta inmune, deterioran la calidad de vida, aumentan las comorbilidades (sobre todo, infecciones), disminuyen la respuesta a las terapias oncológicas y la supervivencia, incrementan la estancia hospitalaria y la inflamación asociada a los tratamientos y a la propia neoplasia.

Las intervenciones nutricionales podrían modular la inflamación, reduciendo las especies reactivas de oxígeno, lo que conllevaría mejores resultados de los tratamientos oncológicos⁷. Si bien la suplementación estándar hiperproteica e hipercalórica no demuestra reducir la inflamación; ciertas sustancias añadidas, llamadas *fármaco-nutrientes*, podrían actuar a ese nivel y modular la respuesta inmune. Entre estos *inmunonutrientes* se encuentran la *arginina* (Arg), la *glutamina* (Gln), los *nucleótidos* (ARN), los *antioxidantes* (Aox), los *ácidos grasos poliinsaturados omega 3* (AG ω3) y el *ácido gamma-linolénico* (GLA).

En dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en *cáncer* de pulmón con suplemento oral con **AG ω3** se muestra una mejoría de la calidad de vida y del estado funcional^{8, 9}.

La **Arg** y el **ARN** también son estudiados en las fórmulas enterales en el *perioperatorio* y durante la *radioterapia*. El ECA multicéntrico nacional **Standard Oral Nutrition Versus Immunonutrition** (SONVI) compara una fórmula inmunomoduladora con una hipercalórica hiperproteica en el *perioperatorio* de *cáncer* colorrectal, con el objetivo de implementar el **protocolo Enhanced Recovery After Surgery** (ERAS), observándose descenso de las infecciones de herida quirúrgica¹⁰. Otro ECA en pacientes con *cáncer* de cabeza, cuello y esófago tratados con radio-quimioterapia muestra una mejoría de la respuesta inmune en el grupo tratado con nutrición enteral reforzada con *inmunonutrientes*¹¹.

Estos datos concuerdan con los resultados del metanálisis publicado en 2015 del grupo de **Song et al.** Concluye que la inmunonutrición (INM) enteral preoperatoria, postoperatoria y *perioperatoria*, reduce la incidencia de complicaciones postquirúrgicas al compararla con las fórmulas estándar. Asimismo, la INM enteral *perioperatoria* versus la fórmula estándar, logra una reducción significativa en las complicaciones

postquirúrgicas no infecciosas y descenso de la estancia hospitalaria tras la intervención¹².

En cuanto al posicionamiento de las sociedades científicas de nutrición clínica como la **European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)**, en la guía de nutrición en pacientes con *cáncer* de 2017, establece algunas recomendaciones de *fármaco-nutrientes*. Así, en el *perioperatorio* de pacientes con *cáncer* gastrointestinal alto se recomienda INM con *Arg*, *ARN* y *AG ω3* (recomendación fuerte y nivel de recomendación alto). En pacientes con *radioterapia* no recomienda el uso de *Gln*. Tampoco recomienda los *AG ω3* durante la *quimioterapia*¹³.

La guía **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)** de 2009, tras analizar la suplementación con *AG ω3* en pacientes oncológicos, concluye que pueden ser de ayuda para estabilizar el peso en dietas orales cuando presentan pérdida de peso no intencionada (grado B de recomendación). Al igual que la ESPEN, recomienda las fórmulas enterales que contienen *Arg*, *nucleótidos* y *AG ω3* en pacientes malnutridos en el *perioperatorio* (grado A)¹⁴.

Existen muchos puntos de **controversia** en la administración de *inmunonutrientes*. En primer lugar, en cuanto a la suplementación con *AG ω3*, sin embargo, en una revisión sistemática de 2015 en pacientes con *radioterapia* y/o *quimioterapia*, el grupo que recibe dichos lípidos presenta mayor tendencia a la estabilización de peso corporal y mantenimiento de masa magra que el brazo control¹⁵.

En segundo lugar, existe poca evidencia en la literatura para recomendar las fórmulas con *inmunonutrientes* en pacientes críticos. En una revisión sistemática de 2016 no sólo no se asocian a disminución de la mortalidad, sino que puede resultar poco segura o incluso perjudicial en el subgrupo de pacientes con sepsis severa¹⁶.

En tercer lugar, la reducción de *marcadores inflamatorios* asociada a la INM está más evaluada en relación con la cirugía y radio-quimioterapia, que en pacientes con *quimioterapia* exclusivamente. En el *perioperatorio* de *cáncer* de esófago y gástrico, **Maruyama et al.** reportan que la INM mejora la citotoxicidad por los linfocitos NK y linfocitos T helper, modulando el estado inflamatorio¹⁷. Sin embargo, en un ECA de 2015, que analiza pacientes con *quimioterapia*, el grupo que recibe *fármaco-nutrientes* no se asocia a disminución de los *marcadores inflamatorios*¹⁸. Si bien, existe una disminución de *IL-6* en el subgrupo de pacientes en el que se administra una fórmula rica en *AG ω3*, pero es no estadísticamente significativa.

Una adecuada intervención nutricional podría prevenir la *malnutrición*, mejorar la calidad de vida, aumentar la respuesta y disminuir los efectos secundarios de las terapias oncológicas, ya sea cirugía, *quimioterapia* y/o *radioterapia*. No obstante, se está lejos de poder realizar recomendaciones de fórmulas nutricionales específicas y determinar cuál es el papel de los *marcadores inflamatorios* en pacientes oncológicos en tratamiento activo.

En esta revisión se pretende resumir la evidencia científica encontrada en los ECAs, RS y MT, que comparan directamente la efectividad de la INM con la suplementación nutricional estándar en pacientes con *cáncer* en tratamiento activo.

2. Objetivos.

El **objetivo primario** es analizar la evidencia científica en la efectividad de la intervención nutricional de suplementación con *inmunonutrientes* versus a la suplementación estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos de comorbilidades secundarias a las terapias onco-específicas (infecciosas y no infecciosas)

El **objetivo secundario** es establecer, en base a la literatura científica analizada, si existen diferencias entre los dos grupos en: estancia hospitalaria, supervivencia global, indicadores del estado nutricional y *marcadores inflamatorios/inmunológicos*.

3. Metodología.

Se inició la búsqueda bibliográfica con preguntas clínicas específicas diseñadas en base a definiciones concisas según el formato **PICO** (tabla 1). Las **preguntas investigables** fueron las siguientes: ¿Cuál es la efectividad de la INM versus (vs.) la suplementación nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos de complicaciones secundarias a los tratamientos oncológicos?, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos de estancia hospitalaria?, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos de supervivencia global?, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos del estado nutricional?, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes oncológicos en tratamiento activo en términos de los marcadores inflamatorios e inmunológicos?

Preguntas PICO	Población (P)	Subgrupos	Intervention (I)	Comparador (C)	Resultados (O)
1	Cáncer	Perioperatorio, radioterapia y/o quimioterapia,	Inmunonutrición	Nutrición estándar	Complicaciones secundarias a los tratamientos oncológicos
2	Cáncer	Perioperatorio, radioterapia y/o quimioterapia	Inmunonutrición	Nutrición estándar	Estancia hospitalaria
3	Cáncer	Perioperatorio, radioterapia y/o quimioterapia	Inmunonutrición	Nutrición estándar	Supervivencia global
4	Cáncer	Perioperatorio, radioterapia y/o quimioterapia	Inmunonutrición	Nutrición estándar	Indicadores del estado nutricional
5	Cáncer	Perioperatorio, radioterapia y/o quimioterapia	Inmunonutrición	Nutrición estándar	Marcadores inflamatorios/inmunológicos

Tabla 1. Matriz de parámetros de preguntas *PICO* individuales.

Se realizó una revisión de la literatura en dos bases de datos: **Medline** mediante proveedor **PubMed** que incluyó artículos en inglés; y **SciELO.org** que incluyó artículos en español e inglés.

Se establecieron los siguientes **critérios de elegibilidad** (inclusión y exclusión):

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Edad de los pacientes: ≥ 18 años.
- Cualquier paciente diagnosticado de *cáncer*, ya sea neoplasia sólida o hematológica; cualquier estadio de la enfermedad y cualquier situación nutricional (normonutrido, malnutrido o en riesgo de desnutrición).
- Sólo se admitieron: ECAs, metanálisis, revisión sistemática y textos completos de acceso gratuito.
- Grupo de intervención: pacientes que reciben suplementación nutricional con *inmunonutrientes*.
- Grupo control: pacientes que reciben suplementación nutricional estándar.
- Sólo se incorporaron para análisis publicaciones de los últimos 10 años, en inglés o español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Edad de los pacientes: < 18 años.
- Cualquier paciente no diagnosticado de *cáncer*.
- No se admitieron para análisis: revisiones no sistemáticas, ensayos clínicos no randomizados, abstracts, libros, documentos y artículos duplicados.
- No se incluyeron estudios que incluyan en el grupo control solamente placebo (sin realizar soporte nutricional de ningún tipo) o que no incluyan suplementación nutricional.

La búsqueda en **PubMed** (figura 3) se efectúa mediante tesauros u operadores **MESH** (Medical Subject Heading) como "AND". La terminología en inglés utilizada es: "immunonutrition", "*cancer*" e "*inflammatory markers*". Se llevaron a cabo dos análisis: el primero, con "immunonutrition" AND "*cáncer*"; y el segundo, con "immunonutrition" AND "*cáncer*" AND "*inflammatory markers*". Se acotó posteriormente la búsqueda según tiempo (los 10 últimos años) y según tipo de publicación (revisión sistemática, metanálisis, ECAs y textos completos).

La terminología empleada en **SciELO.org** (figura 3) fue: inmunonutrición, cáncer y *marcadores inflamatorios*. Se efectuó la búsqueda sin operadores booleanos, acotándose los resultados igualmente a los 10 últimos años.

En la búsqueda en PubMed de los siguientes términos, "immunonutrition" AND "cancer" y "cancer" AND "immunonutrition" AND "inflammatory markers", se identificaron 325 y 27 resultados, respectivamente. Tras aplicarse los filtros de PubMed (10 últimos años, textos completos, ECAs, revisiones sistemáticas-RS-, metanálisis-MT- y duplicados), se consideraron para screening 72 y 7 resultados, respectivamente. Una vez empleados los criterios de elegibilidad, se obtuvieron 34 (21 ECAs y 13 MT/RS) y 0 resultados. Al analizar los 13 MT/RS, se eliminaron 10 de los 21 ECAs elegibles, por estar incluidos en los metanálisis. Por otro lado, de los 7 estudios elegibles ("cancer" AND "immunonutrition" AND "inflammatory markers"), fueron todos excluidos por estar duplicados (6 ECAs y 1 MT/RS).

En la búsqueda en **SciELO.org**, se identificaron 6 resultados (1 MT/RS, 1 estudio observacional y 4 ECAs). Tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión de la revisión

sólo fue elegible el MT/RS, que finalmente fue eliminado al encontrarse duplicado. Así, se incluyeron para análisis de la revisión: 13 MT/RS y 11 ECAs (figura 3).



ECA: ensayo clínico aleatorizado; RS: revisión sistemática; MT: metanálisis

Figura 3. Búsqueda bibliográfica en PubMed y SciELO. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios incluidos para análisis. Fuente: elaboración propia.

Tras la formulación de las preguntas *PICO*, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y una lectura crítica de los estudios incluidos. Así, se evaluaron los objetivos 1º y 2º, resultados, fortalezas y limitaciones de los ECAs y RS/MT. Por otra parte, en los trece artículos de RS/MT se evaluó la calidad metodológica: seis utilizaron el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), cuatro los *Criterios de Colaboración de Cochrane*, dos utilizaron ambos sistemas y un MT no especificó ningún método utilizado.

Se evaluó la calidad metodológica de los once ECAs incluidos, mediante la *Escala de Jadad*¹⁹: siete ECAs presentaron 5 puntos (rigurosos), tres ECAs se calificaron con 4 puntos (calidad moderada) y un ECA con 3 puntos (calidad aceptable).

4. Resultados.

Características generales de los estudios, pacientes e intervenciones (tabla 2).-

Doce metanálisis, una revisión sistemática y once ensayos clínicos, publicados entre 2020 y 2011, fueron identificados con un total de **26.396 pacientes**. Dieciséis de los estudios sólo incluyeron pacientes con **cáncer digestivo**; en quince de los cuáles, los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, mientras que sólo en uno, tratamiento quimioterápico. Cuatro de los estudios sólo incluyeron participantes con **neoplasia de cabeza y cuello**; en tres de los cuáles, se llevó a cabo tratamiento quirúrgico, y en uno, radioterapia concomitante con quimioterapia. Dos estudios incluyeron pacientes con **cáncer vesical** tratados mediante cistectomía radical. El metanálisis de *K.Yu et al. 2020*²⁰ valoró la INM en pacientes quirúrgicos con **cáncer digestivo, cabeza y cuello, y pulmón**. El ensayo clínico de *MP. Vasson et al. 2014*²¹ analizó los resultados de la INM en cáncer de **esófago y cabeza y cuello**, que recibieron radio-quimioterapia.

De los veinticuatro estudios incluidos, solo dieciséis reportaron datos sobre la **edad** media de los participantes. La mayoría eran de mediana edad de 55 a 69 años, excepto el ensayo clínico de *S. Klek et al. 2011*²², que incluyó pacientes más jóvenes de 41 a 43 años.

El **tamaño muestral** de los estudios fue muy variable; desde 6.370 participantes en el metanálisis de *B. Zhang et al. 2019*²³, a 28 pacientes en dos ensayos clínicos como *J. Talvas et al. 2015*¹¹ y *MP. Vasson et al 2014*²¹.

En cuanto al **estado nutricional basal** de los pacientes, tres estudios no aportaron ningún dato nutricional. La tasa de malnutrición basal y/o el índice de masa corporal basal fueron recogidos por veinte estudios. Sin embargo, la definición de malnutrición y/o utilización de escalas de malnutrición (MUST, PG-SGA o NRI) sólo se presentaron en diez estudios.

La **intervención nutricional** descrita en los estudios incluidos, fue similar, comparando INM con suplementación estándar. En los estudios cuyos pacientes recibieron cirugía, se valoró el tiempo en el cuál se administró la nutrición, ya fuera precirugía, postcirugía o perioperatoria. También se recogió el tipo de vía de administración (nutrición oral, enteral y/o parenteral), y los ingredientes activos de la INM (*Arg, Gln, ARN, Aox, AG ω 3, GLA, TGF β 2*). La fórmula comercial que utilizaron con más frecuencia fue *Impact*®, seguida de otras como *Reconvan*® y *Stressor*®.

El **tiempo de seguimiento** no fue presentado en nueve estudios, resultando en el resto, muy variable: de 3 a 10 años. El **tiempo de intervención** varió en función del tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia o radio-quimioterapia). Así pues, en los pacientes intervenidos fue de 3 a 7 días precirugía y/o 5 días a 12 semanas postcirugía. En segundo lugar, en el ensayo clínico de *F. Khemissa et al. 2016*²⁴, los pacientes tratados con quimioterapia reciben la nutrición los 5 días previos a cada ciclo (cada 2 a 3 semanas) durante 4 meses aproximadamente. Por último, en los pacientes que recibieron radio-quimioterapia (*MP. Vasson et al. 2014*²¹ y *J. Talvas et al. 2015*¹¹), la duración de la intervención fue de 5 días previos al final de la radio-quimioterapia.

Complicaciones secundarias a los tratamientos oncológicos.- Los distintos tipos de **morbilidad** a los diferentes tratamientos fueron analizados en veintiuno de los

veinticuatro estudios. Se objetivaron disminución de las **complicaciones infecciosas postquirúrgicas** con INM en diez de los diecisiete estudios, dónde fue reportada. En siete de los diecisiete estudios no se observaron diferencias entre INM y nutrición estándar. En cuanto a las **complicaciones no infecciosas postquirúrgicas**, fueron mejoradas por la INM en cuatro de los seis estudios dónde se analizó. Con respecto a la **morbilidad global postquirúrgica**, la INM superó a la suplementación estándar en seis de los ocho estudios dónde se investigó.

La **morbilidad secundaria a radio-quimioterapia** fue analizada por *MP. Vasson et al. 2014²¹*, no revelando diferencias entre los grupos, aunque la INM disminuyó la severidad de las mucositis y mantiene la calidad de vida en relación con los controles.

En **morbilidad secundaria a quimioterapia**, *F. Khemissa et al. 2015²⁴*, no reportó diferencias entre INM y suplementación estándar; encontrándose más anorexia en el grupo de intervención, sin traducción en falta de adherencia a los fármaco-nutrientes.

Estancia hospitalaria.- La INM disminuyó la estancia en nueve de los quince estudios dónde se reportó. Además, este resultado fue paralelo a la morbilidad infecciosa postquirúrgica en la mayoría de los estudios (por ejemplo, véase *K. Yu et al. 2020²⁰* en tabla 2).

Supervivencia (SV) global.- La INM mejoró la SV en el ECA de *Buijs et al. 2010*, analizado en la RS de *P. Casas-Rodera et al. 2012²⁵* y en el MT de *A. Vidal-Casariago et al. 2014²⁶*. También se obtuvieron mejores resultados con INM, en el estudio de *S. Klek et al. 2017²⁷* con disminución del riesgo de muerte precoz (primeros 6 meses postcirugía); pero no obtuvo diferencias en mortalidad a largo plazo. En el MT de *Z. Luo et al. 2018²⁸* se halló incremento en SV libre de progresión y libre de complicaciones. La SV postcirugía se analizó en otros cinco estudios, sin encontrarse diferencias.

Estado nutricional (EN).- La INM mejoró los marcadores bioquímicos (por ejemplo, albúmina y prealbúmina) y/o los indicadores clínicos (índice de masa corporal, peso) en cuatro de los nueve estudios dónde se analizó. En tres estudios, no se objetivaron diferencias. En el ECA de *O. Ciaccio et al. 2014²⁹*, se incluyó como uno de los objetivos la medición de la sarcopenia de los participantes mediante la realización de tomografía axial computarizada a la altura de L3-L4 del músculo psoas, sin embargo, los resultados no fueron publicados. En el estudio de *MN. Falewee et al. 2014³⁰*, aunque se concluyó no diferencias; el *análisis exploratorio per-protocol* reveló mejoría del EN con nutrición enteral perioperatoria con inmunonutrientes.

Marcadores inflamatorios y/o inmunológicos.- En siete de los nueve estudios dónde fueron analizados, se documentó mejoría de los marcadores inflamatorios y/o inmunológicos en el grupo de intervención. En el ECA de *S. Klek et al. 2014³¹*, se obtuvo un incremento linfocitario no significativo con fármaco-nutrientes. Sólo en el estudio de *X-K. Li et al. 2020³²*, no se encontró diferencias entre los grupos de INM versus controles.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad Int/Cont (años)	Tamaño muestral (Int/Cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tºseguimiento (TS)/intervención (TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
K. Yu. 2020 ²⁰ . China.MT/RS (61 ECAs).	-ORL, Digestivo, Pulmón -Tratamiento (tto). quirúrgico.	ND.	5983 (3186 /2797).	Tasa malnutrición (MN) basal (en los ECAs que la analizan): 56-60% . No definición MN.	-INM vs. supl. estándar -NO/NE/NP -INM (al menos 1): <i>Arg, Gln, AG ó3, ARN.</i>	-TS: ND -TI: pre, post o perioperatorio (5-7 días pre y/o 5-7 días post).	1º: infecciones post-cirugía, sepsis. 2º: mortalidad, estancia hospitalaria.	↓Infecciones (INM), no sepsis; ↓estancia (INM);no ↓ mortalidad. INM mejor si NE, perioperatorio, malnutridos y RNA+ AG ó3 + Arg.	-Sesgo de publicación (13 ECAs). -Cáncer ≠ estadios -Dosis INM y TI ≠.
W. Mingliang ³³ . 2020. China. MT/RS (7 ECAs).	-Esófago -Tto. quirúrgico (esofagectomía)	63/64.	606 (311/ 295)	BMI basal (kg/m ²): 24.9/24.7 (int/cont). No definición MN.	-INM vs. supl. estándar -NO precirugía+ NE postcirugía. -INM: <i>Arg, Gln, AG ó 3, ARN, GLA, Aox</i> (Impact, Oxepa, MHN-02)	-TS: ND -TI: pre, post o perioperatorio (3-7 días pre y/o 6-7 días hasta 1 mes post).	1º: infecciones postcirugía (totales, específicas, sepsis). 2º: prevalencia dehiscencia anastomótica	No ≠ en infecciones, salvo ECA Kanekiyo 2019 (↓ infecciones con INM). No ≠ neumonía, urinaria, herida quirúrgica, sepsis. ↓ dehiscencia con INM (sin significación estadística).	-No incluida literatura gris o no inglesa. -No analizado sesgo de publicación.
K. Takagi. 2020 ³⁴ . Japón. MT/RS (5 ECAs).	-Páncreas. -Tto. Quirúrgico (pancreato-duodenectomía-PD)	ND.	349 (144 /205)	Tasa MN basal: 8-45.15% Definición MN: pérdida P≥10% no intencionada o <i>MUST</i> , alto riesgo.	-INM vs. supl estándar -NO/NE/NP -INM: <i>Arg, ARN, AG ó3</i> (Impact) o solo <i>AG ó3</i> .	-TS: ND -TI: pre, post o perioperatorio (no reportan días).	1º: resultados postcirugía: complicaciones globales, mayores, mortalidad. 2º: infecciones postcirugía, PD específicas.	↓ compl. globales postcirugía con INM. No ↓ compl. mayores ni mortalidad. ↓ global de infecciones, no específicas ni PD.	-1 ECA: 2000. -Gran heterogeneidad (TI, dosis INM). -No analizado sesgo de publicación.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad Int/Cont (años)	Tamaño muestral (Int/Cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento (TS)/intervención (TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
X-K.Li.2020 ³² . China.MT/RS (6 ECAs).	-Esófago. -Tto. Quirúrgico (esofagectomía).	63.26/ 64.35.	320 (166 /154)	ND.	-INM vs. supl estándar -NE/NO -INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3</i> o solo <i>AG ω3</i> (Impact en la mayoría).	-TS: ND -TI: pre, post o perioperatorio (3-7 días pre y/o 7-21 días post).	1º: resultados clínicos con INM (estancia hospitalaria, infecciones). 2º: resultados inmunológicos con INM.	No ≠ estancia hospitalaria ni infecciones. No ≠ parámetros inmunológicos (<i>PCR, IL6, IL8, TNFα</i>). Kanekiyo 2019: no ≠ supervivencia, pero ↓ infecciones.	-ECAs incluidos de 2007-9. -No analizado sesgo de publicación. -Excluida literatura no inglesa.
B. Zhang.2019 ²³ . Canadá. MT/RS (56 ECAs).	-Gastrointestinal. -Tto. Quirúrgico (cirugía hepatoiliar o colorrectal).	ND.	6370 (ND por grupos)	ND.	-INM vs. supl estándar -NE/NP/NO -INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3, Aox</i> (Atempero, Reconvan, Stresson, Impact).	-TS: mínimo desde preoperatorio hasta 30 días postcirugía. -TI: pre, post o perioperatorio (no reportan días).	1º: complicaciones postcirugía 2º: infecciones postcirugía, estancia hospitalaria.	↓ complicaciones globales, infecciosas y no infecciosas (INM). ↓ estancia hospitalaria con INM. Subanálisis: los resultados son mejores con INM si postcirugía (vs pre o perioperatorio) o cirugía hepatoiliar (vs. colorrectal).	-Gran heterogeneidad entre los estudios. -No reportan ningún dato de estado nutricional.
J.Xu. 2018 ³⁵ . China. MT/RS (9 ECAs).	-Colorrectal. -Tto quirúrgico (cirugía colorrectal).	64/63.76.	1004 (502/502)	Tasa MN basal: ND. BMI basal (kg/m ²): 5/10 ECA: 24.42 /24.51 (Int/Cont). No definición de MN.	-INM vs. supl estándar -NE/NP/NO. -INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3</i> .	-TS: 2-7 días precirugía y/o 30 días postcirugía. -TI: pre, postcirugía o perioperatorio (2-7 días precirugía y/o 1-7 días postcirugía).	1º: complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria. 2º: marcadores (ms) inmunológicos.	NE con INM ↓ estancia hospitalaria e infecciones (sitio quirúrgico e incisionales). NE con IMN no modifica ms. Inmunológicos. NP con INM ↓ estancia, no ↓ infecciones, ↓ <i>CD8</i> e <i>IL6</i> , ↑ <i>CD4, CD3</i> y <i>CD4/CD8</i> .	-ECAs incluidos de 2002. -Dosis INM muy variable entre estudios. -Estudios excluidos (no inglés o no chino).

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad Int/cont (años)	Tamaño muestral (Int/Cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
MC.Mocellin. 2018 ³⁶ . Brasil.MT/RS (9 ECAs)	-Gástrico. -Tto quirúrgico (8 ECAs). QT (1 ECA).	62.36/ 65.15 (6 ECAs).	698 (339/ 359)	Tasa MN Basal (de los 4 ECAs que la analizan): 33/32.5% (Int/Cont).	-INM vs. supl estándar. -NE/NP/NO. -INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3</i> (algunos sólo aceite de pescado).	-TS: ND. -TI: 5-7 días precirugía (2 ECA), o 5-7 días postcirugía (6 ECA), o 6 semanas de QT (1 ECA).	-1º: efectos de AG ω3 en marcadores (ms) inflamatorios. -2º: efectos sobre ms. Nutricionales, complicaciones infecciosas y no infecciosas.	Mejoría de <i>IL6, TNFα</i> y <i>PCR</i> con INM. Mejoría de albúmina y prealbúmina con INM. ↓ compl infecciosas y no. Mejor si NE/NO postcirugía vs.NP.	-Tasa MN variable (0.9-61%). - 4 ECAs no datos de los participantes. -Factores de confusión: uso <i>AG ω3</i> y 6, antibióticos,QT.
JM.Hamilton-Reeves.2018 ³⁷ . EE.UU.ECA.	-Vesical. -Tto.quirúrgico (cistectomía radical).	69.6/ 68.1.	29 (14/ 15).	Tasa MN basal: 27.6%. Definición de MN según test PG-SGA 2005 , basal.	-NO con NM vs. NO estándar (ambas peri-operatorias). -INM: <i>Arg, ARN, AG ω3</i> (Impact).	-TS: 5 días precirugía hasta 30 días postcirugía. -TI: 5 días precirugía + 5 días postcirugía.	-1º: balance del ratio Lth1/Lth2. -2º: niveles de <i>IL6</i> y <i>PCR</i> . Niveles de <i>Arg</i> en plasma. Estado nutricional.	INM mejora el balance Lth1/Lth2 (↑Th1 y ↓ respuesta Th2 a cirugía).INM ↓ pico de <i>IL6</i> tras cirugía (al modularse la respuesta Th2). INM aumenta niveles <i>Arg</i> en plasma. No ≠ en peso; BMI ni <i>PCR</i> con INM.	-Pequeño tamaño muestral. -Disminución de los pacientes en los puntos de corte a 14 y 30 días postcirugía.
Z.Luo. 2018 ²⁸ . Chia. ECA.	-Gastrointestinal. -Tto. quirúrgico.	64.7/ 59.2.	78 (34/ /44)	Tasa MN basal: ND. BMI basal (kg/m ²): 23.7/23.3 (Int/cont). No definición de MN.	-INM (NE) postcirugía vs. supl estándar (NP)postcirugía. - INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3</i> .	-TS: 30 días (ms. clínicos, inmunológicos/inflamatorios), 20 meses (supervivencia-SV-libre de progresión o complicación). -TI: 8 días postcirugía.	-1º: estado general y nutricional. -2º: respuesta inmunológica/Inflamatoria; supervivencia libre de progresión o complicación, estancia y coste hospitalario, complicaciones postcirugía.	INM ↓ pérdida de peso; ↓ Tº a 1ª defecación y estancia. Mejoría ms. Nutricionales e Inmunológicos:↑ <i>CD4</i> , ↑ <i>NK</i> , ↑ <i>CD4/CD8</i> , ↑ <i>CD27</i> , ↑ <i>CD28</i> . No ≠ <i>CD8</i> . <i>CTLA4</i> y <i>PD1</i> ↑.INM:↑ <i>IL2, INFγ</i> ;↓ <i>IL10, TNFα</i> . No ≠ coste, ,SV global,compls. ↑SLP y ↑SLC.	-Gln en ambos grupos. -SV a largo plazo no fue examinada. -Score de calidad de vida EORTC (QLQ-C30/QLQ-CR38) no validado para cáncer.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad Int/cont (años)	Tamaño muestral (Int/cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
S.Klek.2017 ²⁷ . Polonia.ECA.	-Gástrico (estadio IV: 50%). -Tto. quirúrgico. -QT (Intervención/Control): 50.5%/59.5%.	62.8/ 63.	99 (54/ 54).	Tasa MN basal: ND. BMI basal (kg/m ²): 24.7/25.2 (Int/cont). ↓peso (%) en los últimos 3 meses:6/8.3 (Int/cont). No definición de MN.	-NE con INM vs. NE estándar. -INM: <i>Arg, Gln, AG</i> $\dot{\omega}$ 3 (Reconvan).	-TS: desde intervención hasta 5 años. -TI: 7 días postcirugía.	-1º: mortalidad debida a cualquier causa a largo plazo. -2º: riesgo de muerte en periodo postcirugía precoz.	No \neq en mortalidad a largo plazo (a 5 años). Disminución significativa de riesgo de muerte post cirugía precoz (primeros 6 meses) en grupo de intervención.	La leve mejoría en supervivencia a corto plazo no impacta a largo plazo, lo que podría no tener impacto en el tto.oncológico (SV global).
JM.Hamilton-Reeves.2016 ³⁸ . EE.UU.ECA.	-Vesical. -Tto. quirúrgico (cistectomía radical).	ND.	29 (14/ 15)	Excluyen pacientes \geq 10% de pérdida de peso en los últimos 6 meses. No tasa MN.	-NO con INM vs. NO estándar (ambas peri-operatorias).. -INM: <i>Arg, ARN, AG</i> $\dot{\omega}$ 3 (Impact).	-TS: desde 5 días precirugía a 90 días postcirugía. -TI: 5 días precirugía mas 5 días postcirugía.	-1º: efectos de INM en ms.inflamatorios/Inmunológicos. -2º: compl. globales e infecciosas postcirugía.	Recuento linfocitos <i>CD11b+</i> <i>CD33+</i> \downarrow en grupo control. Ratio neutrófilo/linfocito \downarrow en grupo control. \downarrow 33% compl. postcirugía y \downarrow 39% infecciones con INM.	-Tamaño muestral es pequeño. -No analiza ms.nutricionales. -No informan de características de los pacientes.
F.Khemissa. 2016 ²⁴ . Francia. ECA.	-Gastrointestinal. -Tto. QT.	68/66.	201 (99/ 102).	Tasa MN basal: ND. BMI basal :24/24.2(int/cont). ↓peso basal: 6.2/5.5% (Int/Cont)	-NO con NM vs. NO estándar. -INM: <i>Gln, AG</i> $\dot{\omega}$ 3, <i>TGFβ2</i> (Clinutren Protect).	-TS: 6 ciclos QT. (aproximadamente 4 meses). -TI: 5 días previo a cada ciclo (cada 2-3 semanas).	-1º: compl. 2ª a QT. -2º: ms. Inflamatorios, progresión tumoral, otras compl. QT.	No diferencias significativas(compl. por QT, ms. Inflamatorios o estabilización peso). \uparrow anorexia con INM. No \neq progresión.	-Bajas dosis de Gln. -Tiempo de intervención muy limitado.
GM.Song. 2015 ³⁹ . China. MT/RS (9 ECAs).	-Gástrico. -Tto. quirúrgico (gastrectomía).	63.32/ 63.9 (8 ECAs).	841 (421/ 420).	Tasa MN basal (solo 3 ECAs): 19%, 97%,35%.No definición MN.	-NE con INM vs. NE estándar. -INM: <i>Arg + ARN</i> , con o sin <i>AG</i> $\dot{\omega}$ 3.	-TS: ND. -TI: pre, postcirugía o perioperatorio.5 días precirugía (2 ECAs) o 7-8 días postcirugía (6 ECAs).	-1º: impacto clínico de NE con INM. -2º: ms inmunológicos/Inflamatorios y bioquímicos.	No \neq infecciones, ni estancia hospitalaria ni albúmina ni prealbúmina. Mejoría inmunológica: \uparrow <i>CD4/CD8, CD4, CD3,IL2</i> , Igs(G,A,M), linfocitos.	-Bajo nº ECAs incluidos (bajo poder estadístico): no analiza sesgo de publicación. -Estudios sólo: inglés o chino.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad Int/cont (años)	Tamaño muestral (int/cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
GM.Song.2015 ¹² . China. MT/RS (27 ECAs).	-Gastrointestinal. -Tto. quirúrgico.	64.82/ 63.06 (25 ECAs).	2538(1269 /1269).	Tasa MN basal %(14 ECAs): 100% (4 ECAs),38-60% (10 ECAs).No definición MN.	-NE con INM vs. NE estándar. -INM (al menos 2): <i>Arg,Gln,ARN</i> o <i>AG</i> ω 3.	- TS : ND. - TI :pre,postcirugía o perioperatorio (5-7 días precirugía y/o 3-14 días postcirugía) Reportado en 19 ECAs..	-1º: compl. Infecciosas y no infecciosas postcirugía. -2º: estancia hospitalaria.	↓infecciones pre, post y perioperatorias (mejor NE peri) y ↓compls. no infecciosas (mejor NE perioperatoria) con INM. ↓estancia con INM (mejor con NE perioperatoria).	-Estado nutricional muy variable. -Pérdida de información en la exclusión de estudios.
J.Talvas.2015 ¹¹ . Francia. ECA.	-Cabeza y cuello. -Tto. QT+RT.	57.7/ 63.3.	28 (13/15).	NRI basal (nutritional risk index): 94.1±8.7/96.2 ±5.9(Int/cont). BMI basal : 22/22.3 (Int/cont). ↓ peso basal (%) :9.84/8.32 (Int/cont).	-NE con INM vs. NE estándar. -INM: <i>Arg, ARN, AG</i> ω 3 (Impact).	- TS : igual al TI. - TI : 5 días previos al final de la QT+RT (5-6 semanas).	-1º: efectos de INM en metabolismo de células inmunes(ms.inmunológicos/ Inflammatorios). -2º: expresión génica de células inmunes. Niveles de AG ω 3.	↑EPA (x 4.5), DHA (x2.5) y <i>ratio</i> ω 3/ ω 6 en leucocitos. No ≠ pancitopenia. ↓ <i>CD3</i> superficie leucocitaria en cont (menor activación linfocitaria). <i>Ratio CD4/CD8</i> estable (INM) vs ↓en cont.↑ <i>PCR</i> y <i>IL2, IL10</i> (CKs inflamatorias).↑ expresión genes de ROS y modulación expresión génica de CKs pro ↓/anti-inflamatorias↑ (INM).	-Tiempo escaso de intervención. -Pequeño tamaño muestral.
A.Vidal-Casariego.2014 ²⁶ . España. MT/RS (6 ECAs).	-Cabeza y cuello. -Tto. quirúrgico.	55-63 (ND por grupos).	397 (210/ 187).	Tasa MN basal : 25% (<i>Felekis</i>). <i>Luis et al.</i> excluye MN severa. Van <i>Bokhorst et al.</i> excluye pérdidas peso ≥ 10%.	-NE con INM vs. NE estándar. -INM: <i>Arg, RNA, AG</i> ω 3. Dosis de <i>Arg</i> :0-18.7g/L.	- TS : 3 ECAs: Tº hospitalización; 3 ECAs: 1-16 meses. - TI : perioperatorio, pre o postcirugía (5-10 días precirugía y/o 5-10 días postcirugía).	-1º: efecto de fórmulas enriquecidas en Arg en compl. postcirugía. -2º: estancia hospitalaria, mortalidad y efectos 2º de NE.	No ≠en compl. infecciosas ni tolerancia a NE. ↓fístulas postcirugía y estancia proporcional a dosis <i>Arg</i> (peri o postcirugía). Sólo ↑SV en <i>Buijs 2010</i> .	-Escaso número de ECAs de alta calidad. -Heterogeneidad entre los ECAs. -Pequeños tamaños muestrales. -MN apenas reportada.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad (Int/cont) años	Tamaño muestral (Int/cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
E.Osland.2014 ⁴⁰ . Australia. MT/RS (20 ECAs) .	-Gastrointestinal. -Tto. quirúrgico.	ND.	2005 (1010/ 995).	Tasa MN basal: 9-100%. 8 ECAs ND. No definición de MN.	-NE/NO con INM vs. NE/NO estándar. -INM: <i>Arg, Gln, ARN, AG ω3</i> (Impact:65%, Stresson, Reconvan, Prototype to Intestamin).	-TS: ND. -TI: precirugía, postcirugía o perioperatorio (5-7 días precirugía y/o 5-15 días post cirugía).	Efectos de la INM enriquecida con Arg en función del tiempo de administración (precirugía, postcirugía o perioperatorio). No definidos objetivos 1º y 2º.	↓compl.infecciosas y estancia (administración Perioperatoria y postcirugía). ↓dehiscencia anastomótica (perioperatoria) y compl. no infecciosas (postcirugía), No ≠ mortalidad. No ≠ en ningún resultado (precirugía).	-Sesgo de publicación para objetivo (estancia). -Heterogeneidad entre las poblaciones. -Fórmulas INM +hiperproteicas e hipercalóricas (limitación vs. fortaleza?).
S.Klek.2014 ³¹ . Polonia.ECA.	-Gástrico y páncreas. -Tto. quirúrgico (gastrectomía parcial y PD).	ND.	-854 -Int: 1. NE +INM(337); 2.NP+INM (89). -Cont: 1. NE (340); 2. NP (88).	Tasa MN basal: 19%. Definición MN: ↓peso no intencionada 10-15% en últimos 3-6 meses o BMI<18 kg/m².	-NE y NP con INM vs. NE Y NP estándar. -INM: <i>Gln, Arg, AG ω3, Aox</i> (Stresson; Reconvan).	-TS: 31 días postcirugía ± 7 días NP precirugía -TI: postcirugía de 7 días (4 grupos). Todos los MN reciben NP precirugía (7 días).	-1º: compl. postcirugía. -2º: estancia hospitalaria, función inmune, hepática, renal, tolerancia tto y mortalidad postcirugía.	No ≠ en ninguno de los resultados ni con NE ni NP con o sin inmunonutrientes y sin diferencias entre malnutridos vs. normonutridos. Sólo se observa leve ↑linfocitario con INM, no significativo.	Resultados inconsistentes con otra literatura; posiblemente porque es más difícil de probar la INM en normonutridos (81%).
O.Ciacio.2014 ²⁹ . Francia.ECA.	-Ca. Hepato-biliares no cirróticos, 1º o metastásicos. -Tto. quirúrgico (hepatectomía)	ND.	400 (200/ 200).	Tasa MN basal: ND. Sarcopenia: estimación mediante TAC de músculo psoas a la altura L3-4 basal y a los 44 días. No definición de MN.	-NO con INM vs NO estándar. -INM: <i>Arg, ARN, AG ω3</i> (Impact).	-TS: 44 días. -TI: 7 días precirugía.	-1º: morbilidad general postcirugía a 30 días. -2º: morbilidad infecciosa y no a 30 días, duración antibióticos, estancia, costes, tolerancia a INM, regeneración hepática, sarcopenia.	↓morbilidad global, estancia hospitalaria y costes sanitarios (con significación estadística). Recogidos en el apartado de conclusiones.	-No explica las limitaciones. -No aporta los resultados, sólo las conclusiones. -No aporta tasa MN basal, aunque si recogen datos nutricionales.

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad (Int/cont) años	Tamaño muestral (Int/cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
MP.Vasson. 2014 ²¹ .Francia. ECA.	-Esófago, cabeza y cuello. -Tto. QT + RT.	57.7/ 63.3.	28 (15/ 13).	Tasa MN basal: 70%. ↓peso en 10% de 2 grupos. Definición MN (NRI):≥97.5 (normonutrido) 83.5-97.5(MN moderada) y ≤ 83.5 (MN severa).Int: 94.1/Cont: 96.2.	-NE con INM vs. NE estándar. - INM: Arg, ARN, AG ú3 (Impact).	- TS: igual al TI. - TI: durante 5 días previos al final de la QT + RT.	-1º: resultados de NE con INM en estado nutricional. -2º: resultados de NE con INM en capacidad funcional (<i>Karnofsky Index</i> y cuestionarios EORTC-QLQ C30; QOL-H&N35).	Estado nutricional mejora con INM (↑peso, ↑albúmina, ↑NRI y ↑BMI). Calidad de vida se mantiene con INM y ↓en controles.No ≠ compl, pero ↑severidad de mucositis en control. ↑niveles plamáticos EPA y DHA.	-El estudio no informa de las limitaciones. -Pequeño tamaño muestral (bajo poder estadístico). -Corto tiempo de intervención.
MN.Falewee. 2014 ³⁰ .Francia. ECA.	-Cabeza y cuello (orofaringe, laingo-faríngeo). -Tto. quirúrgico.	-Int: 1. Pre-cirugía: 59; 2. Peri: 58.2. -Cont: 59.5.	- 205 --Int: 1. NE/NO precirugía (68).2.NE/NO perioperatoria (73) -Cont: 1. NE/NO perioperatoria (64).	Índice Detsky basal (analizado en 83%): MN moderada-severa(21%); No MN(62%). NRI basal (analizado en 76%):83% (≥97.5);14% (97.5-83.5);3.2% (≤83.5).	-NE/NO con INM pre o perioperatoria. vs. NE/NO estándar perioperatoria. -INM: Arg, ARN, AG ú3 (Impact).	- TS: 7 días precirugía a 90 días postcirugía. - TI: pre, postcirugía o perioperatorio (7 días precirugía y/o 7-15 días postcirugía.	-1º: efectos de INM en compl. infecciosas postcirugía nosocomiales (sepsis, sitio quirúrgico, neumonía). -2º: efectos de INM: infecciones 1ª sitio quirúrgico, estancia hospitalaria.	No ≠ en compl. Infecciosas, infección del sitio quirúrgico, estancia hospitalaria, No ≠ BMI, peso y estado nutricional cuando se compara INM precirugía vs. estándar perioperatoria. Mejoría estado nutricional (INM perioperatoria): <i>análisis exploratorio per-protocol.</i>	-Tamaño muestral pequeño. -Dificultad administrar 3 botes NE/día por quejas de los pacientes (no adecuada cobertura nutricional).
Y.Zhang.2012 ⁴¹ . China. MT/RS (19 ECAs).	-Gastrointestinal. -Tto. quirúrgico.	ND.	2331 (1058/ 1273)	ND.	-INM vs. supl estándar. -NE y/o NP pre/post/perioperatoria. -INM: Arg, ARN, Gln, AG ú3.	- TS: ND. - TI: pre, post cirugía o perioperatorio (5-7 días precirugía y/o 7-8 días o abierto postcirugía).	Efectos de INM en compl. infecciosas /no infecciosas post-cirugía y estancia hospitalaria según INM peri/pre/postcirugía. No definidos objetivos 1º y 2º.	INM post, peri y precirugía (vs estándar): ↓compl infecciosas y estancia.No ≠ compl. no infecciosas. INM pre vs. INM pericirugía: no ≠ compl infecciosas o no, ni estancia.	-No reportadas. -Inconsistencia de conclusiones. <i>Pool análisis de compl no infecciosas</i> (INM vs estándar pericirugía): a favor de INM (no significativo).

Estudio	Diagnóstico oncológico/tratamiento	Edad (Int/cont) años	Tamaño Muestral (Int/cont)	Estado nutricional	Intervención (Int)	Tº seguimiento(TS)/ Intervención(TI)	Objetivos	Resultados	Limitaciones
P. Casas-Rodera. 2012 ²⁵ . España. RS(14 ECAs).	-Cabeza y cuello. -Tto. quirúrgico..	60.86/60.36 (13 ECAs).	836 (436/400).	Tasa MN basal: ND. No definición de MN. BMI basal (Kg/m ²): 24.8/24.41 (Int/cont) en 8 ECAs.	-INM vs. supl estándar. -NE (la mayoría)/NP en algunos estudios. -INM: : Arg, ARN, AG ω3 (Impact, Nutrison Intensive)	-TS: 5 días postcirugía a 10 años. Muy variable. -TI: pre, postcirugía o perioperatorio (5-10 días precirugía y/o 8 días-12 semanas).	Determinar el papel de la INM perioperatoria en el tto. del cáncer de cabeza y cuello. No están definidos los objetivos 1º y 2º.	Tendencia a ↓ infección en el sitio quirúrgico y fístulas postquirúrgicas. No ≠ en estancia hospitalaria (excepto en 2 ECAs). No ≠ en ms.nutricionales ni inmunológicos. ↑ supervivencia global con INM rica en Arg (Buijs.2010).	-No reportadas. -No realizado MT. -Gran heterogeneidad de los estudios incluidos.
S.Klek.2011 ²² . Polonia.ECA.	-Digestivo superior (gástrico y páncreas). -Tto. quirúrgico.	-Int: 1. NE con INM: 65; 2. NP con INM: 61. -Cont: 1. NE:61; 2. NP: 63.	-167. -Int: 1. NE con INM: 41; 2.NP con INM:42. -Cont: 1. NE: 43, 2.NP: 41.	Tasa MN basal: 100%. Definición MN: ↓ peso >10-15% últimos 6 meses; BMI<18 y/o Subjective Global Assessment C.BMI basal: 17 Kg/m ² .	-INM (NE o NP) vs. supl estándar (NE o NP) postcirugía. -NP precirugía sin INM en 4 grupos. -INM: Arg, Gln (Stresson).	-TS: desde 14 días precirugía hasta 30 días postcirugía. -TI: NP precirugía 14 días más 7 días mínimo postcirugía de NE o NP con o sin INM.	-1º: valorar si INM postcirugía puede reducir compl infecciosas. -2º: evaluar los resultados de INM en morbilidad global, mortalidad global y estancia hospitalaria.	No ≠ en compl infecciosas. No ≠ en mortalidad y morbilidad globales a 30 días. No ≠ en estancia hospitalaria.	-Tipo de NE con INM (Stresson) es limitante al no contener ARN ni AG ω3.

Abreviaturas. AG ω3: ácidos grasos omega 3, Aox: antioxidantes, Arg: arginina, ARN: ácido ribonucleico, BMI: índice de masa corporal, CKs: citoquinas, compl: complicaciones, DHA: ácido docosahexaenoico, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EPA: ácido eicosapentaenoico, GLA: ácido gamma-linolénico, Gln: glutamina, INM: inmunonutrición, MN: malnutrición, Ms: marcadores, MT: metanálisis, MUST: malnutrition universal screening tool, ND: no datos, NO/NE/NP: nutrición oral/enteral/parenteral, NRI: Nutritional Risk Index, PCR: proteína C reactiva, PD: pancreato-duodenectomía, PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, RS: revisión sistemática, SV: supervivencia, SLC: supervivencia libre de complicaciones, SLP: supervivencia libre de progresión, Supl: suplementación, Tº: tiempo, TAC: tomografía axial computarizada, Tto: tratamiento.

5. Discusión.

La presente revisión trata de mostrar la evidencia científica recogida en los 10 últimos años de la INM en el contexto del binomio formado por el cáncer y las terapias oncológicas. Aunque la caquexia cancerosa es un estado catabólico asociado a estrés inflamatorio donde los fármaco-nutrientes jugarían un papel importante, los pacientes normonutridos también podrían beneficiarse de la INM. Así pues, la INM podría modular la respuesta inflamatoria y del sistema inmune, disminuyendo las morbilidades generadas por la terapias onco-específicas, las relacionadas con la propia enfermedad neoplásica, e incluso, mejorando la SV global.

Los hallazgos clínicos se asocian en algunos estudios, sobretodo de pacientes quirúrgicos con cáncer colorrectal, a mejoría de las *citoquinas* pro-inflamatorias, descenso de las citoquinas anti-inflamatorias y *regulación de la respuesta Lt H1* (linfocitos t helper tipo1) / *Lt H2* (linfocitos t helper tipo 2). Consecuentemente, se incrementa la respuesta Th1, en detrimento de la Th2 postcirugía⁴², lo que conlleva la disminución del pico de *IL-6*.

Así pues, la *Arg* que normalmente se reduce en el postoperatorio inmediato incluso en pacientes normonutridos, podría estimular vía óxido nítrico y/o vía óxido nítrico independiente la proliferación de linfocitos t y mejorar la función de macrófagos y células *natural killer* en la destrucción de células diana. Otro fármaco-nutriente como la *Gln* puede mejorar la función inmunitaria y ayudar a la regeneración de la mucosa (tanto gastrointestinal como la otorrinolaringológica). El *ARN* también puede regular la respuesta inmune innata y los *AG ω3* pueden implementar el estado antioxidante, disminuyendo la inflamación.

En esta revisión, se encuentra mejoría de las **complicaciones infecciosas** en 10 de los 17 estudios donde se analizó. En el metanálisis de *K. Yu et al. 2020*²⁰, los mejores resultados fueron para la INM cuando se utilizó la nutrición enteral perioperatoria (ésto es, protocolo ERAS más fármaco-nutrientes) en malnutridos; resultando las mejores fórmulas las que combinaron *Arg + ARN + AG ω3* y *Arg + Gln + AG ω3*. En otros estudios, *GM. Song et al.2015*¹², *K. Takagi et al.2020*³⁴, *B. Zhang et al.2019*²³, *J. Xu et al.2018*³⁵, *MC. Mocellin et al. 2018*³⁶, *E. Osland et al. 2014*⁴⁰ e *Y. Zhang et al.2012*⁴¹, se obtuvieron resultados similares en cáncer gastrointestinal con nutrición enteral perioperatoria. La INM mejoraría la inmunosupresión y reacciones inflamatorias agudas postcirugía. Se cree que la *Gln* podría incrementar la secreción de *IgA* en el intestino y prevenir la translocación de la microbiota intestinal⁴³. El pequeño estudio de *JM. Hamilton-Reeves et al. 2016*³⁸ encontró una disminución del 39% de la tasa de infección postquirúrgica en cáncer vesical, lo que se asoció a descenso del estrés postquirúrgico. El estudio de *P. Casas-Rodera et al.2012*²⁵ ligó la disminución de infecciones y fístula postquirúrgica en cáncer de cabeza y cuello, a la INM enriquecida en *Arg* al mejorar el estado inmunológico postoperatorio y facilitar la recuperación de la inmunosupresión.

En cuanto a las **complicaciones no infecciosas postquirúrgicas** fue analizada en 6 estudios, hallando mejores resultados con INM en cuatro (*B.Zhang et al.2019*²³, *MC.Mocellin et al.2018*³⁶, *GM. Song et al.2015*¹² y *E.Osland et al.2014*⁴⁰). La nutrición enteral perioperatoria con INM en cáncer gastrointestinal, gracias a dietas más hiperproteicas y/o hipercalóricas además de *AG ω3*, conllevaría una menor respuesta inflamatoria. La mayoría de los estudios publicaron descenso de *PG-2*, *IL-6* y *TNF-α*⁴⁴.

La **morbilidad global postquirúrgica** fue implementada con INM en 6 de los 8 estudios donde se reportó. Tanto *K. Takagi et al.2020*³⁴ como *O. Ciaccio et al. 2014*²⁹,

consideraron que la disminución de las complicaciones globales se debería a la disminución de la inmunosupresión y mejoría de la microperfusión visceral, en cáncer de páncreas y hepatobiliar, respectivamente. En estudios preclínicos, la *Arg* ayudaría a recuperar la lesión hepática al proteger de la necrosis más apoptosis inducida por isquemia/ reperfusión tras la cirugía hepática⁴⁵ y los AG $\omega 3$ más *ARN* modularían el balance *LtH1/LtH2*⁴⁶.

El metanálisis de **Y.Cheng et al. 2018**⁴⁷ (no incluido en la presente revisión) obtuvo mejoría de las complicaciones globales postquirúrgicas, explicando los resultados gracias a que la INM enteral perioperatoria mejora la inmunidad celular y modula la respuesta inflamatoria.

Aunque la INM en **morbilidad secundaria a radio-quimioterapia** (*MP. Vasson et al.2014*²¹) no disminuyó su incidencia, si logró mejorar el estado nutricional y la capacidad funcional de los pacientes, al mismo tiempo que disminuyó la intensidad de las mucositis. Los resultados clínicos se correlacionaron adecuadamente con niveles más elevados de *EPA* y *DHA* en el grupo de intervención, esto es, la INM fue capaz en mantener la capacidad antioxidante del plasma. Se cree que el aumento plasmático de *EPA* y *DHA* por suplementación con AG $\omega 3$ (provenientes de aceite de pescado) ayudaría a estabilizar el peso, como se observó en un estudio en pacientes con cáncer de pulmón con quimioterapia⁴⁸. Por otra parte, *EPA* y *DHA* limitarían la producción de AG $\omega 6$ pro-inflamatorios al sustituir parcialmente el ácido araquidónico de las membranas de las células del sistema inmune⁴⁹.

El metanálisis de **X. Zheng et al. 2020**⁵⁰ (no incluido en esta revisión) obtuvo resultados similares al estudio de *MP. Vasson 2014*, es decir, la INM no redujo la incidencia de mucositis por radio-quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello, pero logró disminuir la severidad de las mucositis y reducir la pérdida de peso corporal.

En lo que se refiere a la **morbilidad debida a quimioterapia**, *F. Khemissa 2015*²⁴, no encontró diferencias con INM en cáncer gastrointestinal, reportando aumento de anorexia con fármaco-nutrientes lo que probablemente estaba en relación con las propiedades organolépticas de la fórmula nutricional (Clinutren Protect®). Los resultados negativos del estudio se achacaron a las bajas dosis de *Gln* y al limitado tiempo de intervención (5 días previos a cada ciclo de quimioterapia).

Existen pocos estudios de INM en pacientes con quimioterapia. **E. Pérez Cruz et al. 2015**¹⁸ (no incluido en la revisión), tampoco encontraron diferencias en marcadores inflamatorios, ni en estabilización de peso ni masa magra.

Al analizar la **estancia hospitalaria**, ésta se encontró disminuida gracias a la INM en 9 de 15 estudios. Los resultados se explicaron por la disminución de las complicaciones postquirúrgicas, sobretudo infecciones postquirúrgicas, debido al efecto regulador del sistema inmune por los fármaco-nutrientes. En el estudio de *B. Zhang et al.2019*²³, la estancia hospitalaria fue directamente proporcional al tiempo de duración de la INM. En los estudios de *GM. Song et al. 2015*¹² y *A. Vidal-Casariago et al.2014*²⁶, explicaron la disminución de los días de ingreso postcirugía por la utilización de nutrición enteral perioperatoria y postquirúrgica (vs. prequirúrgica estándar) en cáncer gastrointestinal y de cabeza y cuello, respectivamente. Sin embargo, en el primero se asoció a disminución de las complicaciones infecciosas postquirúrgicas por el efecto inmunomodulador de la INM; mientras que en el segundo, no se produjo descenso de la tasa de infecciones, atribuyendo el descenso de los días de ingreso a la *Arg*. La estancia hospitalaria fue directamente proporcional a las dosis de *Arg*.

El metanálisis de **GM. Song et al. 2017⁵¹** (no incluido en la actual revisión) encontró resultados similares al de *K. Yu et al. 2020²⁰*; con disminución de las complicaciones infecciosas postquirúrgicas y, al mismo tiempo, de la estancia hospitalaria en cáncer gástrico intervenido. Al analizarse los mejores regímenes de fármaco-nutrientes, los que alcanzaron los resultados más óptimos fueron los que *combinaron Arg + ARN + AG ω3* y *Arg + Gln + AG ω3*.

La **supervivencia** fue analizada por 8 estudios, pero sólo resultó implementada en dos estudios y en el de *Buijs et al. 2010* (incluido en la RS de *P. Casas-Rodera et al. 2012²⁵* y en el MT de *A. Vidal-Casariago et al. 2014²⁶*). En el estudio de *Buijs 2010*, el aumento en supervivencia global a largo plazo y supervivencia libre de recurrencia, fue explicado por las altas dosis de *Arg* recibidas en pacientes severamente malnutridos con cáncer de cabeza y cuello. En el ECA de *S. Klek et al. 2017²⁷*, el descenso de la mortalidad postquirúrgica precoz fue relacionado con la mejoría del sistema inmune con la INM, al aumentar los linfocitos totales, los linfocitos *CD4*, la inmunoglobulina G y al descender la *IL-6*. La caída *IL-6* podría ser predictiva de supervivencia y mortalidad postquirúrgica. En el MT de *Z. Luo et al. 2018²⁸*, se encontró aumento de supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de complicaciones; atribuyendo dichos resultados a que la nutrición enteral con inmunonutrientes (sobre todo *AG ω3*) ayudaría a la reconstitución del sistema inmune. En este sentido, la INM incrementó el *INF-γ* y la *IL-2*. El *INF-γ* estimula la inmunidad adaptativa y ejerce actividad antitumoral. La *IL-2* facilita la proliferación de linfocitos B y T.

En el ECA de **H. Zhao et al. 2013⁵²** (no incluido en la revisión), la INM enteral rica en *Arg* mejoró la SV global a largo plazo y restauró la inmunidad en pacientes malnutridos con cáncer gástrico. Los resultados fueron similares a los obtenidos en el ECA de *Buijs et al. 2010*.

Los **indicadores de estado nutricional** mejoraron solamente en 3 estudios. *MC. Mocellin et al. 2018³⁶* halló mejoría del estado nutricional, atribuyéndolo a los *AG ω3* (sobre todo *EPA*) mediante descenso de estrés oxidativo, lo que prevendría la pérdida de peso y masa muscular, manteniendo los niveles de albúmina y pre-albúmina⁵³. *Z. Luo et al. 2018²⁸* concluyó menor pérdida de peso, mejoría de marcadores nutricionales y mayor tendencia a recuperación del BMI postquirúrgico; explicándolo a que la nutrición enteral con INM, facilitaría la recuperación del estado de salud. La *Arg* resultaría clave para aumentar la producción de hormonas que intervienen en la síntesis proteica⁵⁴, lo que conllevaría aumento de la albúmina y pre-albúmina plasmáticas. *MP. Vasson et al. 2014²¹* comunicó ganancia de masa muscular, menor reducción de peso, aumento de niveles de albúmina y mejoría del *NRI* en pacientes malnutridos con INM; evolucionando el estado nutricional en paralelo a la reconstitución inmunitaria. También asoció el descenso de la severidad de la mucositis a los *AG ω3* (tanto *EPA* como *DHA*) al limitar la producción de *AG ω6* pro-inflamatorios al sustituir parcialmente el *ácido araquidónico* de las membranas de las células del sistema inmune⁵¹; lo que resultaría fundamental para prevenir las mucositis por radio-quimioterapia. *MN. Falewee et al. 2014³⁰* encontró mejoría del estado nutricional con Impact® enteral perioperatorio solamente en el análisis exploratorio *per-protocol* en los pacientes en los que se alcanzaba un volumen adecuado (1.500 cc/día). El problema fue que ni cirujanos ni enfermeras consideraron prioritaria la monitorización de la nutrición enteral.

El metanálisis de **E. Rinninella et al. 2020⁵⁵** (no incluido en la presente revisión) encontró mayor tendencia al mantenimiento del peso corporal en pacientes intervenidos de cáncer gástrico que reciben nutrición enteral con fármaco-nutrientes versus suplementación estándar; sin embargo, no halló diferencias en los niveles

plasmáticos de albúmina ni pre-albúmina. Los resultados de la INM son similares en la mayoría de los estudios no llegando a ser claros, pero parecen prometedores.

Los **marcadores inflamatorios y/o inmunológicos** mejoraron con INM en la mayoría de los estudios en los que los pacientes son intervenidos o reciben radio-quimioterapia; a diferencia de los que se tratan con quimioterapia. *J. Xu et al.2018*³⁵ reportó que la nutrición enteral con fármaco-nutrientes descendía *CD8* e *IL-6* y aumentaba *CD3*, *CD4* y *CD4/CD8*. Estos hallazgos inmunológicos/inflamatorios se correlacionaron con los resultados clínicos de descenso en estancia hospitalaria y morbilidad postquirúrgica; atribuyéndose a la *Arg* y la *Gln*. La *Arg* preservaría la mucosa intestinal, disminuyendo la translocación bacteriana y la inflamación por análisis histológico⁵⁶. La *Gln* facilitaría el proceso de cicatrización, lo que conllevaría descenso de la estancia hospitalaria⁵⁷. *MC. Mocellin et al.2018*³⁶ encontró que la INM disminuyó la *IL-6*, el *TNFα* y la proteína C reactiva gracias a los AG $\omega 3$ (sobretudo *EPA*). *JM. Hamilton-Reeves et al.2018*³⁷ encontró descenso de *IL-6* y mejoría del balance *LtH1/LtH2*. Así pues, los AG $\omega 3$ podrían restaurar el balance *Th1-Th2*, reduciendo la *PG-E2* y aumentando los mediadores de *EPA* y *DHA*⁵⁸. *Z. Luo 2018*²⁸ también reveló mejoría de los marcadores inflamatorios/inmunológicos (aumento de *IL-2* e *INFγ*) responsabilizando a los AG $\omega 3$. *JM. Hamilton-Reeves et al.2016*³⁸ asoció la mejoría inmunológica con el descenso de la morbilidad postquirúrgica. Sin embargo, *GM. Song et al. 2015*³⁹, aunque encontró mejoría inmunológica (descenso de *IL-6* y *TNFα*), no se tradujo en reducción de las infecciones postquirúrgicas ni de la estancia hospitalaria. *J. Talvas et al.2015*¹¹ concluyó que la INM modularía la respuesta inmune, al regular la expresión génica. Por ejemplo, la regulación del gen de la *NADPH oxidasa*, cuya principal función es controlar la actividad microbiciada de los macrófagos, implementaría la respuesta frente a la infección bacteriana⁵⁹.

El **metanálisis de Y. Cheng et al. 2018**⁶⁰ (no incluido en la presente revisión) concluyó que la nutrición enteral con fármaco-nutrientes en cáncer gástrico, de manera similar a los estudios analizados, mejoraba la inmunidad celular, modulaba la respuesta inflamatoria al mismo tiempo que se reducían las complicaciones postquirúrgicas.

Las **fortalezas** de la revisión fueron las siguientes:

- 1.-Se incluyó un elevado número de ensayos clínicos aleatorizados relevantes, según escala de *Jadad*, y metanálisis que utilizaron *PRISMA* o los *Criterios de Colaboración de Cochrane* para la evaluación de la calidad metodológica.
- 2.-Se analizaron los efectos de la INM en pacientes con cualquier diagnóstico oncológico y con cualquier tipo de tratamiento (cirugía, radio-quimioterapia o quimioterapia).
- 3.-La literatura analizada pertenecía a un intervalo de tiempo relativamente reciente (los 10 últimos años), a diferencia de otras muchas revisiones sistemáticas o metanálisis que incluyeron estudios de las dos últimas décadas.
- 4.-Se analizaron solamente estudios con grupos control que contaron con suplementación nutricional estándar, excluyéndose los que no presentaban suplementación o simplemente se les asignaba placebo o consejos nutricionales; con el objetivo de no sobrevalorar los efectos de los fármaco-nutrientes.

Las **limitaciones**, la mayoría inherentes a los estudios analizados, se enumeran a continuación:

- 1.-No se trata de un metanálisis, sino de una revisión de la literatura.
- 2.-Existió una gran heterogeneidad de los estudios incluidos en distintos aspectos: tamaño muestral, tipo y estadio de cáncer, clase de terapia oncológica,

dosis/ tiempo /inicio/ duración y composición de suplementación nutricional (tabla 3), estado nutricional de los pacientes y diseño o calidad metodológica de los ensayos clínicos.

3.-El sesgo de publicación fue relativamente frecuente cuando fue analizado. Sin embargo, en muchos metanálisis no se calculó al no contar con al menos 10 ensayos clínicos aleatorizados.

4.-Los estudios financiados por el producto investigado de INM, pueden haber presentado tendencia a alcanzar resultados positivos a favor de dichos productos⁶¹.

5.-La mayoría de los estudios no reportaron el estado nutricional ni una adecuada definición de malnutrición. Por otra parte, se hubiera requerido un equipo multidisciplinar que incluyese nutricionistas que monitoricen adecuadamente todas las etapas de la intervención nutricional.

6.-No se incluyeron artículos cuyo idioma no fuera inglés o español.

Los estudios analizados no reportaron clara mejoría en SV ni del estado nutricional, ni tampoco cuando el tratamiento oncológico fue la quimioterapia, por lo que quedarían caminos abiertos para la investigación clínica conjunta con la inmunológica. La INM parece prometedora para recuperar la capacidad funcional postquirúrgica; sin embargo, quedan muchas preguntas por responder. ¿Cuál sería la composición, dosis, duración y tiempo de inicio más óptimos? ¿Los pacientes normonutridos se podrían beneficiar de un modo similar a los malnutridos? ¿Los pacientes oncológicos de bajo riesgo (por ejemplo, cáncer de mama) en tratamiento con quimioterapia podrían también beneficiarse? ¿La utilización de fármaco-nutrientes sería beneficiosa en la implementación de los resultados de algunas terapias oncológicas como la inmunoterapia?

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.

Introducción.-La INM enteral perioperatoria ha sido ampliamente estudiada en pacientes con cáncer gastrointestinal, donde el *protocolo ERAS* implementado con fármaco-nutrientes resulta la mejor alternativa para mejorar las complicaciones postquirúrgicas. Sin embargo, la INM en pacientes con *quimioterapia* presenta resultados controvertidos. Así, en el estudio de **F. Khemissa et al. 2016**²⁴, no se encontraron diferencias en ninguno de los objetivos analizados (complicaciones secundarias a QT, estado nutricional, marcadores inflamatorios y progresión de enfermedad). **E. Pérez Cruz et al. 2015**¹⁸ tampoco reportó resultados beneficiosos de la INM en cuanto a marcadores inflamatorios y nutricionales. Sin embargo, **RA. Murphy et al 2011**.⁶² concluyó que los pacientes en 1ª línea de QT de cáncer de pulmón a los que se administraba AG $\omega 3$ (tanto EPA como DHA) presentaban mayor beneficio clínico con la terapia oncológica que los que no recibían la suplementación.

Por otra parte, también existen deficiencias en los estudios de INM, en cuanto a la definición de malnutrición y seguimiento del estado nutricional a lo largo de la intervención por dietistas/nutricionistas, que deben ser subsanadas en futuros estudios. Aún más, la *inmunoterapia* lleva más de una década en Oncología, y hasta la fecha no existen estudios de fármaco-nutrientes para, no solo modular el sistema inmune (como es el caso de algún estudio de probióticos), sino también disminuir la progresión de la enfermedad y mejorar el estado nutricional en estos pacientes. **K. Takada et al. 2021**⁶³ analizó el uso de probióticos en pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con inmunoterapia *anti-PD-1* (nivolumab o pembrolizumab) en monoterapia, encontrando mejoría de los resultados clínicos. Además, **Z. Luo et al. 2018**²⁸ reportó aumento de la expresión de CD27 y CD28, moléculas que inducen la reconstitución inmune y activación de células inmunes. Estas moléculas serían fundamentales para la acción beneficiosa en nuestro organismo de la inmunoterapia.

Tabla 3. Composición de las dietas con inmunonutrientes.

Información nutricional por 100 ml	Impact enteral	Reconvan	Stresson	Clinutren Protect	Atémpero enteral
Energía (Kcal, KJ)	101 (427)	100 (419)	125 (523)	461 (1930)	125 (525)
Proteínas (g)	5.6	5.5	7.5	30.5	7.2
Hidratos de carbono (g)	13.4	18	14.5	46	12.2
-Azúcares (g)	0.4	0.7	0.7	ND	0.7
-Polisacáridos (g)	12.8	13.3	13.3	45	ND
Fibra (g)	0	0	0.1	ND	1.7
Grasas totales (g)	2.8	3.3	4.1	18	4.9
-Saturadas (g)	1.6	2	2.6	ND	1.2
-MCT (g)	0.61	1.9	1.5	9.1	ND
-Monoinsaturadas (g)	0.59	0.2	ND	ND	2.3
-Poliinsaturadas (g)	0.58	1.1	ND	ND	1.4
-EPA + DHA (mg)	300	250	0	150	269
Vitaminas				ND	
-A (retinol) (mcg)	100	70	91		133
-D3(colecalciferol) (mcg)	0.67	0.88	0.88		3
-E (d- α -tocoferol) (mg)	3	1	1.3		3.7
-K (mcg)	6.7	6.7	6.6		24
-C (mg)	5	6.7	25		27
-B1 (tiamina) (mg)	0.12	0.2	0.19		0.38
-B2 (riboflavina) (mg)	0.17	0.16	0.31		0.41
-B3 (niacina) (mg)	ND	1.6	2.3		1.8
-B6 (piridoxina) (mg)	0.15	0.16	0.39		0.53
-B9 (fólico) (mcg)	20	27	50		58.8
-B12 (mcg)	0.4	0.27	0.4		0.75
-Biotina (mcg)	7	5	5		3.8
-Ácido pantoténico (mg)	0.8	0.47	0.66		1.8
Minerales					
-Sodio (mg)	107	138	134	240	105
-Potasio (mg)	134	207	263	450	200
-Cloro (mg)	120	141	139	230	100
-Calcio (mg)	80	80	67	320	70
-Fósforo (mg)	72	60	67	230	99
-Magnesio (mg)	23	25	28	50	25
-Hierro (mg)	1.2	1.33	1	ND	1.9
-Zinc (mg)	1.5	1.2	1	ND	1.7
-Cobre (mcg)	170	133	338	ND	281
-Manganeso (mg)	0.2	0.63	0.63	1100	0.56
-Flúor (mg)	0.17	0.27	0.13	ND	0.23
-Selenio (mcg)	4.7	6.7	14	20	12
-Cromo(mcg)	10	6.7	8.9	ND	9.4
-Molibdeno (mcg)	16	10	13	ND	14
-Yodo (mcg)	15	13.3	17	ND	42.5
Otros					
-Colina (mg)	0	26.7	46	ND	37
-Taurina (mg)	0	13	13	ND	8
-Glutamina (g)	0	10.2	10.1	9	0
-Arginina (g)	1.3	6.7	7.2	ND	0.4
-ARN (g)	0.2	0	0	ND	132
-TGF- β 2 (mg)	0	0	0	12.7-16	0
-Osmolaridad (mOsm/L)	298	410	ND	ND	400

Abreviaturas. **ARN**: ácido ribonucleico, **DHA**: ácido docosahexaenoico, **EPA**: ácido eicosapentaenoico, **MCT**: triglicéridos de cadena media, **ND**: no datos.

Se planifica un **ECA doble ciego multicéntrico** en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV *malnutridos* que reciben 1ª línea con QT o inmunoterapia para evaluar la efectividad de la INM clásica (*Arg + Gln + ARN + AG ω3*) a la que se han añadido probióticos vs. la suplementación nutricional estándar. **Definición de malnutrición:** pérdida de peso $\geq 10\%$ no intencionada en los últimos 3-6 meses; *Malnutrition Screening Tool*⁶⁴(MST) ≥ 2 y *Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente*⁶⁵ (VGS-GP) con resultado de malnutrición moderada o grave.

Objetivos.- El **objetivo primario** es analizar la efectividad de la INM vs. la suplementación estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV malnutridos en 1ª línea de QT en términos de morbilidades 2ª a QT/inmunoterapia. El **objetivo secundario** es analizar la efectividad de la INM en términos de: SV global, tolerancia a la suplementación, estado nutricional y marcadores inflamatorios/inmunológicos.

Preguntas investigables (PICO).- ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV en tratamiento con QT/inmunoterapia en términos de **morbilidad 2ª a dichos tratamientos?**, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV en tratamiento con QT/inmunoterapia en términos de **SV global a corto plazo** (6 meses) y **largo plazo** (5 años)?, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV en tratamiento con QT/inmunoterapia en términos de **tolerancia a la suplementación?**, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV en tratamiento con QT/inmunoterapia en términos de **estado nutricional?**, ¿Cuál es la efectividad de la INM vs. la suplementación nutricional estándar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV en tratamiento con QT/inmunoterapia en términos de **marcadores inflamatorios e inmunológicos?**

1. **Población diana.** Pacientes diagnosticados de *cáncer* colorrectal estadio IV y malnutrición que no han recibido QT previamente.
2. **Intervención.** La intervención es la suplementación con INM vía oral durante todos los ciclos de tratamiento oncológico durante 4 meses. La terapia oncológica se recibirá cada 2 semanas (QT) o 3 semanas (inmunoterapia). Recibirán 3 botellas de INM de 200ml/8 horas; además de una dieta controlada por un nutricionista (en ambos grupos) para cubrir las necesidades energéticas, de macro y micronutrientes.
3. **Comparación.** El brazo comparador es el que recibe la suplementación nutricional estándar vía oral sin *farmacónutrientes* durante 4 meses. Reciben el mismo volumen, isocalórico e isoproteico. Las botellas en ambos grupos presentan el mismo formato, para facilitar el enmascaramiento (tanto para paciente como investigador).
4. **Resultados.** Las diferencias significativas estadísticamente o no, encontradas o no entre los grupos en cuanto a: morbilidades 2ª a QT, SV global, tolerancia a suplementación, estado nutricional y marcadores inflamatorios/inmunológicos.

Diseño y tipo de estudio.- El tipo de ECA es con *asignación por grupos multicéntrico*⁶⁶, definido como: “El realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados”.

1.-**Reclutamiento** de los participantes según criterios de elegibilidad (*criterios de inclusión:* pacientes con cáncer colorrectal estadio IV con edad ≥ 18 años, que no han recibido QT previa, estado general según *Eastern Cooperative Oncology Group*⁶⁷ (ECOG) de 0-2 y buena tolerancia oral; *criterios de exclusión:* <18 años, insuficiencia

- renal o hepática, diabetes, insuficiencia cardíaca o broncopatía severa). El cribado de malnutrición se realizará mediante *MST*. A los pacientes con $MST \geq 2$, se les aplicará *VGS-GP*; clasificándose en normo-nutridos (excluidos), malnutrición moderada o grave.
- 2.-**Aleatorización** (ratio 1:1) en grupo de intervención (INM) y grupo control (suplementación estándar).
 - 3.-**Seguimiento** de los pacientes durante 5 años, estableciendo las pérdidas a lo largo del estudio.
 - 4.-**Estrategia de análisis de los datos** de los pacientes según el grupo al que fueron inicialmente asignados (*análisis por intención de tratar*) y no según el grupo en el que finalmente participaron, pues se perdería el efecto de la aleatorización.

Sistema de recogida de datos.- Un sistema de gestión de datos clínicos o *clinical data management system (CDMS)*, se usa para tratar los datos del ECA de una forma sistemática y eficiente, para almacenarlos, consultarlos o actualizarlos; asegurando integridad, trazabilidad y confidencialidad de los datos de los pacientes. El *CDMS* consta básicamente de un **cuaderno de recogida de datos electrónico (CDRE)** y una base de datos asociada (por ejemplo, Access, Oracle). Sólo los usuarios autorizados podrán acceder al *CDMS*, incluso simultáneamente. El *CDRE* simplificaría la labor de registro de datos en los ECA en Oncología, implicando a todas las partes que intervienen en el proceso (investigadores, monitores, promotores, auditores) en un mismo sistema de información, reduciendo los recursos que consume un soporte tradicional⁶⁸.

Variables de estudio.- **INM:** variable independiente (x) y cualitativa binaria (1 o 0: presente o no). **Morbilidad 2ª a QT/inmunoterapia:** variable dependiente (y) y cualitativa nominal (mucositis, vómitos, diarrea...). **SV global a corto/largo plazo:** ambas son variables dependientes (y) y cuantitativas continuas. **Tolerancia a la suplementación:** variable dependiente (y) y cualitativa ordinal (buena, regular, mala). **Estado nutricional:** *BMI* y *peso:* variables dependientes (y) y cuantitativas continuas; clasificación de riesgo de malnutrición según *MST:* variable dependiente (y) y cualitativa binaria (1 o 0: presente o no); clasificación de malnutrición según *VGS-GP:* variable dependiente (y) y cualitativa ordinal (normo-nutrido, severamente o moderadamente malnutrido). **Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) /inmunológicos (IL-6 y TNF α):** variables dependientes (y) y cuantitativas continuas.

Consideraciones éticas.- Los Comités de Ética de los distintos hospitales tendrían que aprobar el protocolo del ECA. Por otra parte, todos los pacientes considerados para inclusión deberían firmar un **consentimiento informado**. El estudio debería seguir las recomendaciones éticas internacionales establecidas en la **Declaración de Helsinki**.

7. Conclusiones.

La revisión de la literatura más relevante en *inmunonutrición* de la última década, aporta la suficiente evidencia científica para afirmar que la nutrición enteral (más que la parenteral) de un *protocolo ERAS* implementado con fármaco-nutrientes en el tiempo perioperatorio (o solamente postquirúrgico), puede mejorar la **morbilidad global, infecciosa y no infecciosa** tras la cirugía oncológica. Los candidatos más apropiados son los pacientes de alto riesgo quirúrgico, esto es, malnutridos con cáncer gastrointestinal que van a ser sometidos a cirugía mayor. Otro grupo de pacientes que también se beneficiará son los diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello. Se cree que las fórmulas enterales que resultan más óptimas, según los distintos metanálisis, son las que combinan *Arg + ARN + AG ω 3* y *Arg + Gln + AG ω 3*.

Estos buenos resultados obtenidos con la INM en la mayoría de los estudios, no se han conseguido en los pacientes tratados con quimioterapia ni con radio-quimioterapia.

La disminución de las complicaciones postquirúrgicas con INM se traduce en disminución de la **estancia hospitalaria** en los pacientes intervenidos de cáncer, sobretodo, gastrointestinal. El descenso de los días de hospitalización postquirúrgica también se asoció a **mejoría de los marcadores inflamatorios e inmunológicos** en la mayoría de los estudios, revelando una coherencia entre los resultados clínicos e inmunológicos.

Solamente un estudio consiguió un aumento en **SV global** (a largo plazo) con INM, por lo que este es un objetivo a tener en cuenta en los futuros ensayos clínicos.

En cuanto, al **estado nutricional**, aunque existe una tendencia a mantenerse el peso y el BMI gracias a los fármaco-nutrientes; no se demuestra mejoría significativa estadísticamente en la mayoría de los estudios. Su análisis resulta muy pobre, poco e incorrectamente investigado, con ausencia de expertos nutricionistas en los equipos multidisciplinares que controlen las etapas de la intervención nutricional. La implementación de los protocolos de seguimiento nutricional, podría ayudar a alcanzar objetivos tan deseados, en el contexto de la Oncología, como es la supervivencia a largo plazo.

Se requiere la realización de futuros ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos bien diseñados que comparen suplementación estándar versus INM, con mayores tiempos de intervención/seguimiento, dosis óptimas de fármaco-nutrientes enterales en el perioperatorio o de forma continua a lo largo del tratamiento con quimioterapia o radioquimioterapia, que además incluyan expertos en *Nutrición Clínica e Investigacional*.

8. Bibliografía.

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1659-1724.
2. Virizuela JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(5): 619-629.
3. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A; PREDyCES® researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer*. 2016 Jan; 24(1):429-435.
4. Arends J, Baracos V et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017; 36:1187-1196.
5. Tsoli M, Robertson C et al. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24 (4): 174-83.
6. McAllister SS, Weinberg RA et al. The tumor-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol*. 2014; 16 (8):717-27.
7. Walsh JC, Lebedev A et al. The clinical importance of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 21(10): 1516-54.
8. Sánchez-Lara K, Turcoti JG et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicoapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr*. 2014; 33 (6): 1017-23.
9. Van der Meij BS et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung

- cancer during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66 (3): 399-404.
10. Moya P, Soriano-Irigaray L 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.
 11. Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, Bachmann P, Bouteloup C, Bienvenu J, Vasson MP. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2015; 34(5):810-7.
 12. Song GM, Tian X, Zhang L, Ou YX, Yi LJ, Shuai T, Zhou JG, Zeng Z, Yang HL. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(29):e1225
 13. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2017; 36: 11-48.
 14. Allen August D, Huhmann MB, DCN, RD, CSO and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2009; 33 (5): 472-500.
 15. De Aguilar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M et al. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Clinical Nutrition.* 2015; 34: 359-66.
 16. Annetta MG, Pittiruti M et al. Immunonutrients in critically ill patients: analysis of the most recent literature. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82 (3): 320-31.
 17. Maruyama T, Mimura K et al. Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. *Nutrition.* 2011; 27 (2): 146-152.
 18. Pérez Cruz E, Reyes Marín A, Asbun Bojalil J, Arteaga Morfin JI. Effectiveness of immunonutrition on inflammatory markers in patients with cancer; randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2015; 32(4):1676-82.
 19. Jadad AR, Enkin M. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings (2^a ed).* Blackwell; 2007. [ISBN 978-1405132664](https://doi.org/10.1002/9781405132664).
 20. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, Yang M, Guo N, Ma X, Bu Y, Peng Y, Han C, Yu K, Wang C. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44(5):742-767.
 21. Vasson MP, Talvas J, Perche O, Dillies AF, Bachmann P, Pezet D, Achim AC, Pommier P, Racadot S, Weber A, Ramdani M, Kwiatkowski F, Bouteloup C. Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2014; 33 (2):204-10.
 22. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Kulig J. Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients - a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2011; 30(6):708-13.
 23. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, Sanchez MIP, Serrano PE. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23(8):1682-1693.
 24. Khemissa F, Mineur L, Amsellem C, Assenat E, Ramdani M, Bachmann P, Janiszewski C, Cristiani I, Collin F, Courraud J, de Forges H, Dechelotte P,

- Senesse P. A phase III study evaluating oral glutamine and transforming growth factor-beta 2 on chemotherapy-induced toxicity in patients with digestive neoplasm. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(3):327-32.
25. Casas Rodera 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.
 26. Vidal-Casariiego 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.* 2014; 33(6):951-7.
 27. 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.
 28. Luo Z, Wang J, Zhang Z, Li H, Huang L, Qiao Y, Wang D, Huang J, Guo L, Liu J, Liu Y, Zhang Y. Efficacy of Early Enteral Immunonutrition on Immune Function and Clinical Outcome for Postoperative Patients With Gastrointestinal Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(4):758-765.
 29. Ciaccio O, Voron T, Pittau G, Lewin M, Vibert E, Adam R, Sa Cunha A, Cherqui D, Schielke A, Soubrane O, Scatton O, Salloum C, Azoulay D, Benoist S, Goyer P, Vaillant JC, Hannoun L, Boleslawski E, Agostini H, Samuel D, Castaing D. 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; 14:980.
 30. Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, Banal A, Michel C, Ettaiche M. 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.
 31. 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.
 32. Li XK, Zhou H, Xu Y, Cong ZZ, Wu WJ, Luo J, Jiang ZS, Shen Y. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 30(6):854-862.
 33. Mingliang W, Zhangyan K, Fangfang F, Huizhen W, Yongxiang L. Perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy: the first meta-analysis of randomized clinical trials. *Dis Esophagus.* 2020; 33(4):1-8.
 34. Takagi K, Umeda Y, Yoshida R, Yagi T, Fujiwara T. Systematic review on immunonutrition in partial pancreatoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2020; 405(5):585-593.
 35. Xu J, Sun X, Xin Q, Cheng Y, Zhan Z, Zhang J, Wu J. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(3):273-283.
 36. Mocellin MC, Fernandes R, Chagas TR, Trindade EBSM. A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. *Clin Nutr.* 2018; 37(3):840-850.
 37. Hamilton-Reeves JM, Stanley A, Bechtel MD, Yankee TM, Chalise P, Hand LK, Lee EK, Smelser W, Mirza M, Wyre H, Hull H, Carlson SE, Holzbeierlein JM. Perioperative Immunonutrition Modulates Inflammatory Response after Radical Cystectomy: Results of a Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *J Urol.* 2018; 200(2):292-301
 38. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, Lee EK, Mirza M, Wyre H, Griffin J, Holzbeierlein JM. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur Urol.* 2016; 69(3):389-92.

39. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, Shuai T, Ou YX, Zhang L, Wang Y. 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.
40. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (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.
41. Zhang Y, Gu 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.
42. Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Shinji S, Tajiri T. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(4):507-16.
43. Rew W, Wang K, Yin J, Chen S, Liu G, Tan B, Wu G, Bazer FW, Peng Y, Yin Y. Glutamine-induced secretion of intestinal secretory immunoglobulin A: a mechanistic perspective. *Front Immunol*. 2016; 24(7):503.
44. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2001; 7:357-362.
45. Chattopadhyay P, Shukla G, Wahi AK. Protective effect of L-arginine against necrosis and apoptosis induced by experimental ischemic and reperfusion in Rat liver. *J Gastroenterol*. 2009; 15: 156-162.
46. Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Miyazaki M. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010; 148: 573-81.
47. 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. doi: 10.1186/s12876-018-0741-y.
48. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurac VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2011; 117(16):3774-80.
49. Calder PC, Dangour AD, Diekman C, Eilander A, Koletzko B, Meijer GW et al. Essential fats for future health. *Proceedings of the 9th Unilever Nutrition Symposium 2010*. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(4):1-13.
50. Zheng X, Yu K, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, Yang M, Guo N, Ma X, Bu Y, Peng Y, Han C, Yu K, Wang C. Effects of Immunonutrition on Chemoradiotherapy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44(5):768-778.
51. Song GM, Liu XL, Bian W, Wu J, Deng YH, Zhang H, Tian X. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget*. 2017; 8(14):23376-23388.
52. 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.
53. Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*. 2015; 31(4):549-55.
54. Van Barneveld KW, Smeets BJ, Heesakkers FF, Bosmans JW, Luyer MD, Wasowicz D, Bakker JA, Roos AN, Rutten HJ, Bouvy ND, Boelens PG. Beneficial

- Effects of Early Enteral Nutrition After Major Rectal Surgery: A Possible Role for Conditionally Essential Amino Acids? Results of a Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med.* 2016; 44(6): e353-61.
55. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, Tortora G, Gasbarrini A, Mele MC. 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.
 56. Andrade ME, Santos RD, Soares AD, Costa KA, Fernandes SO, de Souza CM, Cassali GD, de Souza AL, Faria AM, Cardoso VN. Pretreatment and Treatment With L-Arginine Attenuate Weight Loss and Bacterial Translocation in Dextran Sulfate Sodium Colitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(8):1131-1139.
 57. Lorenz KJ, Schallert R, Daniel V. Immunonutrition - the influence of early postoperative glutamine supplementation in enteral/parenteral nutrition on immune response, wound healing and length of hospital stay in multiple trauma patients and patients after extensive surgery. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2015.15; 4: Doc15.
 58. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, Serhan CN. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med.* 2016; 24; 8 (353): 353ra111.
 59. Rossary A, Arab K, Steghens JP. Polyunsaturated fatty acids modulate NOX 4 anion superoxide production in human fibroblasts. *Biochem J.* 2007; 406 (1):77-83.
 60. 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.
 61. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003; 326(7400):1167-70.
 62. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011; 117(16):3774-80.
 63. Takada K, Shimokawa M, Takamori S, Shimamatsu S, Hirai F, Tagawa T, Okamoto T, Hamatake M, Tsuchiya-Kawano Y, Otsubo K, Inoue K, Yoneshima Y, Tanaka K, Okamoto I, Nakanishi Y, Mori M. Clinical impact of probiotics on the efficacy of anti-PD-1 monotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer: A multicenter retrospective survival analysis study with inverse probability of treatment weighting. *Int J Cancer.* 2021; 149(2):473-482.
 64. Castro-Vega I, Veses Martín S, Cantero Llorca J, Salom Vendrell C, Bañuls C, Hernández Mijares A. Validación del cribado nutricional Malnutrition Screening Tool comparado con la valoración nutricional completa y otros cribados en distintos ámbitos sociosanitarios. *Nutr Hosp.* 2018; 35(2):351-358.
 65. Valoración Global Subjetiva-SEOM. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/anexo_02.pdf
 66. Términos de ensayos clínicos-IMIM. Disponible en: <https://www.imim.cat/media/upload/arxius/terminologia.pdf>
 67. Weeks J. Quality-of-life assessment: performance status upstaged? *J Clin Oncol.* 1992; 10(12):1827-9.
 68. Pérez Martínez F. Ensayos clínicos: el cuaderno de recogida de datos en la investigación oncológica. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 2008. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=46389>