

Universidad Pontificia de Quito. Quito. Provincia de Pichincha. Ecuador

SOBRE LA INMUNONUTRICIÓN EN LA CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA

Alex Enrique Vásconez García¹.

RESUMEN

Introducción: La citorreducción quirúrgica (CRQ) es en muchas ocasiones la opción primaria de tratamiento de las lesiones tumorales. La CRQ se adopta en aras de brindarle al paciente la posibilidad de una supervivencia prolongada (≥ 5 años) y libre de síntomas. Muchas veces la CRQ se considera en enfermos aquejados de desnutrición e inmunodepresión (cuando no inmunosupresión). La inmunonutrición (IN) ha sido promovida como una intervención dual que soporta el estado nutricional del sujeto a la vez que habilita el sistema inmune para una mejor respuesta al trauma quirúrgico. **Objetivo:** Evaluar el estado del arte de la IN en la CRQ. **Métodos:** A los fines y objetivos de la presente revisión narrativa se identificaron, y se recuperaron mediante palabras clave apropiadas, +100 artículos de diverso tipo distribuidos entre contribuciones originales, revisiones temáticas, y comunicaciones breves; sobre el lugar de la IN en la CRQ, los nutrientes empleados con fines de IN, las experiencias acumuladas con el uso de la IN en la CRQ de tumores de diversa localización, y las indicaciones para la implementación y conducción de los esquemas perioperatorios de IN. **Resultados:** Con el transcurso de los años se ha acumulado un caudal de evidencias sobre la efectividad de la IN en la CRQ. La IN ha resultado en la reducción de la incidencia de complicaciones post-operatorias y el acortamiento de la estadía hospitalaria. Los costos incurridos en el uso de las fórmulas enterales de IN han sido compensados con los ahorros resultantes de una mejor gestión hospitalaria. La efectividad de la IN es críticamente dependiente del reinicio precoz del soporte nutricional, la habilitación de una vía enteral segura para la infusión de las fórmulas de IN, y la cuantía (≥ 60 % de los requerimientos diarios de energía) de los volúmenes infundidos. La adopción de los protocolos ERAS de rehabilitación post-quirúrgica acelerada significa una oportunidad para la expansión de la IN como herramienta terapéutica de apoyo nutricional. **Conclusiones:** La IN es una intervención costo-efectiva en la CRQ. Los grupos básicos de trabajo deben incluir la IN en los protocolos de asistencia para realizar los beneficios en ella implícitos, y contribuir a un tránsito perioperatorio libre-de-complicaciones y la rápida recuperación, rehabilitación y reinserción familiar, social y laboral del enfermo. **Vásconez García AE.**

¹ Médico. Especialista en Cirugía General por la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá (Colombia). Especialista en Cirugía Oncoplástica por la Universidad de España. Docente de las especialidades de Cirugía General y Nutrición Clínica. *Past-President* de la Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral.

Recibido: 26 de Febrero del 2024.

Aceptado: 16 de Marzo del 2024.

Alex Enrique Vásconez García. Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral. Guayaquil. Provincia Guayas. Ecuador.

Correo electrónico: physur64@gmail.com.

Sobre la inmunonutrición en la citorreducción quirúrgica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):161-189. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Citorreducción tumoral / Inmunidad / Inmunonutrición / Desnutrición / Apoyo nutricional.*

INTRODUCCIÓN

La citorreducción quirúrgica (CRQ) es en muchas ocasiones (por no decir todas) la opción primaria de tratamiento de las lesiones tumorales (y por extensión, de las consecuencias derivadas del crecimiento y la progresión tumorales).¹⁻² Sin embargo, no se debe pasar por alto el elevado riesgo de complicaciones al que está expuesto el enfermo tras la CRQ debido a la concurrencia de pérdida involuntaria de peso, desnutrición, anemia, e inmunodepresión (que en ocasiones progresa hasta la inmunosupresión) debido primariamente al avance de la enfermedad tumoral.³⁻⁶

La desnutrición es una condición siempre presente en el enfermo con cáncer. Se ha estimado que el 20 % de los pacientes recién diagnosticados con cáncer ya exhiben signos de desnutrición.⁷⁻⁹ Es también preocupante que más del 80 % de los enfermos en los estadios finales de las enfermedades neoplásicas estén desnutridos en grado notable.¹⁰⁻¹¹ El Grupo Latinoamericano para el Estudio de la Desnutrición en los Hospitales concluyó recientemente el Estudio LASOMO Latinoamericano de Desnutrición en las enfermedades oncológicas, y reportó una tasa de desnutrición del 59.2 %.¹² Por su parte, el Grupo Ecuatoriano de Estudio de la Desnutrición Hospitalaria completó la entrada Ecuador del Estudio LASOMO, y reveló que la desnutrición estaba presente en el 49.7 % de los enfermos encuestados en diferentes escenarios de la atención oncológica.¹³

La incidencia de desnutrición en los pacientes aquejados de cáncer siempre repercute negativamente en el resultado de la CRQ. Se ha reportado una mayor tasa de complicaciones post-operatorias (infecciones incluidas) en los enfermos reconocidos previamente como desnutridos.¹⁴⁻¹⁵ La tasa de mortalidad es también superior en los pacientes que acusaban deterioro del estado nutricional antes de la realización de procedimientos quirúrgicos electivos.¹⁶⁻¹⁷ Es solo anticipable que la desnutrición preoperatoria signifique mayores costos de tratamientos y administrativos al sumar erogaciones adicionales para el tratamiento y corrección de las complicaciones que ocurran.¹⁸⁻¹⁹

Garth *et al.* (2010)²⁰ examinaron el impacto del estado nutricional en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas en los pacientes en los que se realizó una CRQ en ocasión del tratamiento de tumores gastrointestinales. Para ello, los autores registraron los cambios recientes en el peso corporal y la cuantía de los ingresos dietéticos de pacientes que aguardaban CRQ de tumores de estómago, intestino delgado, colon y recto.²⁰ La mitad más uno de los pacientes refirió pérdida importante de peso en la etapa preoperatoria.²⁰ Los pacientes que refirieron pérdida importante de peso antes de la CRQ mostraron estadías hospitalarias más prolongadas: *Todos-los-pacientes*: 14.0 ± 12.2 días vs. *Sin pérdida de peso*: 10.0 ± 6.8 días vs. *Pérdida importante de peso antes de la CRQ*: 17.0 ± 15.8 días ($p < 0.05$).²⁰ Mediante la ESG se encontró un 48.0 % de desnutrición preoperatoria (*Moderadamente desnutridos*: 32.0 % vs. *Gravemente desnutridos*: 16.0 %).²⁰ Los pacientes encontrados en riesgo aumentado de

desnutrición mediante la ESG también mostraron estadías hospitalarias prolongadas: *No desnutridos*: 7.6 ± 3.5 días vs. *Moderadamente desnutridos* / *Gravemente desnutridos*: 15.8 ± 12.8 días ($p < 0.05$).²⁰ Los pacientes desnutridos mostraron tasas mayores de complicaciones post-operatorias: *Todos-los-pacientes*: 35.0 %; *No desnutridos*: 15.4 % vs. *Desnutridos*: 41.7 %; $p > 0.05$).²⁰

El emprendimiento conjunto *GlobalSurg Collaborative + NIHR Global Health Unit on Global Surgery* completaron un estudio multinacional, multicéntrico con 5,709 pacientes (*Mujeres*: 42.6 %; *Edad promedio*: 64.8 ± 13.5 años) atendidos en 381 hospitales de 75 países para explorar el impacto de la desnutrición en la respuesta a la CRQ de tumores gastrointestinales (*Cáncer colorrectal*: 80.5 % vs. *Cáncer gástrico*: 19.5 %).²¹ El estado nutricional del paciente fue calificado mediante los criterios del *Global Leadership Initiative in Malnutrition*.*²¹ La tercera parte de los enfermos estaba gravemente desnutrida.²¹ La tasa de complicaciones post-quirúrgicas fue mayor en los pacientes desnutridos: *Todos-los-pacientes*: 39.1 %; *No desnutridos* / *Moderadamente desnutridos*: 36.5 % vs. *Gravemente desnutridos*: 45.5 % ($p < 0.05$).²¹ Igualmente, la tasa de mortalidad dentro de los 30 días siguientes a la CRQ fue superior en los pacientes desnutridos: *Todos los pacientes*: 2.5 %; *No desnutridos* / *Moderadamente desnutridos*: 1.5 % vs. *Gravemente desnutridos*: 4.5 % ($p < 0.05$).²¹

Matsui *et al.* (2023)²² examinaron con mayor detalle la capacidad predictiva de complicaciones post-CRQ de indicadores selectos del estado nutricional. Para ello, colectaron 7 artículos que reportaron el estado nutricional de 2,594 pacientes (*Hombres*: 68.9 %; *Edad promedio*: 65.6 ± 2.3 años) atendidos en hospitales de China, Corea del Sur, Japón y Grecia; y que

reportaron el estado de indicadores nutricionales como la pérdida involuntaria de peso, el IMC, el tamaño de la masa muscular esquelética (MME), y la cuantía de los ingresos dietéticos.²² La desnutrición estaba presente en el 38.4 % (rango: 11.9 – 75.7 %) de los pacientes examinados.²² La desnutrición revelada mediante los criterios GLIM se asoció con la ocurrencia de complicaciones post-operatorias tras la CRQ de tumores gástricos en forma dosis-respuesta.²² La neumonía fue la complicación post-operatoria más común entre los enfermos gravemente desnutridos.²² Sin embargo, los descriptores del tamaño y la calidad de la MME fueron operacionalmente superiores a los criterios GLIM en la predicción de complicaciones post-operatorias.²² De forma interesante, los criterios GLIM fallaron en predecir complicaciones tras la CRQ de tumores del esófago.²²

Hu *et al.* (2015)²³ completaron un análisis retrospectivo multi-céntrico de la base de datos ACS-NSQIP[†] para evaluar las características operacionales de indicadores preoperatorios selectos de morbilidad postquirúrgica en el cáncer colorrectal. En la serie de estudio se incluyeron 42,483 pacientes.²³ Una albúmina sérica preoperatoria $< 35 \text{ g.L}^{-1}$, la pérdida importante de peso antes de la CRQ, y un $\text{IMC} < 18.5 \text{ kg.m}^{-2}$ señalaron a los pacientes con un riesgo mayor de fallecer tras la CRQ, y en los que se registraron estadías hospitalarias prolongadas.²³ De los 3 indicadores propuestos, solo la hipoalbuminemia preoperatoria señaló a aquellos enfermos en riesgo de complicarse.²³

Thomas *et al.* (2016)²⁴ evaluaron el impacto económico de la desnutrición en 1,244 pacientes sujetos de CRQ electiva. El estado nutricional del paciente fue registrado en el momento del ingreso hospitalario

* En español: *Iniciativa de Liderazgo Global en la Desnutrición*.

† ACS-NSQIP: American College of Surgeons + National Surgical Quality Improvement Program.

mediante el instrumento NRS 2002.²⁴ La prevalencia de enfermos con puntajes NRS 2002 ≥ 3 fue del 24.1 %.²⁴ Los pacientes desnutridos sufrieron estadías hospitalarias más prolongadas (*No desnutridos*: NRS < 3 : 7 días vs. *Desnutridos*: NRS ≥ 3 : 13 días; $\Delta = -6$ días) y mostraron tasas más elevadas de complicaciones post-operatorias (*No desnutridos*: NRS < 3 : 6.9 % vs. *Desnutridos*: NRS ≥ 3 : 7.2 %; $\Delta = -0.3$ %).²⁴ La inclusión de la desnutrición presente al momento del ingreso dentro de la lista de problemas de salud del paciente significó un reembolso por el tratamiento de morbilidades concurrentes de € 79,186.73 (= € 1,979.67 *per* paciente).²⁴

Sasaki *et al.* (2020)²⁵ emplearon el índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI) para caracterizar el estado nutricional de adultos mayores y ancianos (*Hombres*: 64.2 %; Edad promedio: 73.0 \pm 7.3 años) que fueron sujetos de CRQ electiva a causa de tumores colorrectales. La desnutrición (dada por un puntaje GNRI ≤ 98) ocurrió en el 43.8 % de los pacientes.²⁵ Las complicaciones postoperatorias se presentaron en el 13.1 % de los enfermos estudiados.²⁵ Las complicaciones post-CRQ fueron mayores en los pacientes desnutridos: *No desnutridos*: GNRI > 98 : 9.1 % vs. *Desnutridos*: GNRI ≤ 98 : 18.2 % ($\Delta = -9.1$ %; $p < 0.05$).²⁵

Sobre la intervención nutricional en la citorreducción quirúrgica

Habida cuenta de la enorme repercusión que la desnutrición asociada | secundaria al cáncer ejerce en todos los dominios de la economía, es solo natural anticipar que el reconocimiento temprano de la misma, y la intervención oportuna, pueden trasladarse a la mejoría de los indicadores que se emplean en la descripción del estado nutricional, y mediante ello, la superior efectividad de la CRQ, una menor tasa de

complicaciones post-quirúrgicas, acortamiento de la estadía hospitalaria, reducción del número de reingresos, y costos menores de hospitalización y tratamiento.

Lee *et al.* (2016)²⁶ revisaron el impacto de la intervención nutricional en los resultados de la CRQ después del análisis de 13 artículos que reportaron los resultados de 11 ensayos clínicos en 1,077 pacientes atendidos por cáncer. Las intervenciones nutricionales conducidas en los pacientes comprendieron la consejería dietética (CD), la suplementación nutricional oral (SNO), CD + SNO, y la nutrición enteral no volitiva (NENV[‡]).²⁶ La CD puede resultar en un aumento de las cantidades ingeridas de nutrientes (energía incluida) y una satisfacción superior de las metas energéticas propuestas.²⁶ Mayores ingresos dietéticos pueden trasladarse a la ganancia de peso y mejoría del bienestar del paciente.²⁶ La CD + SNO también puede traer consigo una mejor satisfacción de las metas nutrimentales prescritas que se traduzcan en la ganancia de peso y la mejoría del bienestar del enfermo, pero sin impacto en la respuesta terapéutica.²⁶ La SNO se emplea regularmente como un complemento de la dieta regular del paciente con cáncer y/o como medida de reemplazo de las comidas en aquellos enfermos a los que se les hace difícil la ingestión de alimentos y/o experimentan rechazo a los mismos.²⁶ En algunas instancias la SNO puede aminorar las reacciones tóxicas de la quimioterapia (QT), como las náuseas, los vómitos y las diarreas, pero es poco probable que mejore la respuesta terapéutica del paciente.²⁶

La NENV se debe indicar en aquellos pacientes en los que la CD y la SNO fallan en procurar ingresos alimenticios ≥ 20 % de los requerimientos diarios de energía.²⁶ La NENV puede servir para mantener el peso corporal (y por extensión el estado nutricional) durante el curso del tratamiento

[‡] También reconocida como nutrición enteral asistida por sonda nasointestinal y/u ostomía.

citorreductor y la convalecencia.²⁶ Sin embargo, los probables beneficios de la NENV se oscurecen por las interrupciones y discontinuidades debido a la pérdida del acceso enteral y/o síntomas gastrointestinales derivados de la infusión de los nutrientes.²⁶

Reece *et al.* (2020)²⁷ examinaron el impacto de la CD concurrente (o no) con la SNO en distintos momentos (preoperatorio vs. postoperatorio vs. perioperatorio vs. al egreso) de la CRQ de los tumores gastrointestinales (esófago + estómago + colon y recto + páncreas) mediante una revisión sistemática + meta-análisis de 14 artículos originales. La CD \pm SNO puede servir para incrementar los ingresos diarios de nutrientes (energía incluida) y así facilitar la satisfacción de las metas nutrimentales prescritas.²⁷ Mayores ingresos nutrimentales podrían trasladarse a incrementos del peso corporal.²⁷ Sin embargo, es poco probable que la CD \pm SON resulte en una respuesta terapéutica superior debido a la heterogeneidad de los pacientes, esquemas y aplicaciones, la plausibilidad de los datos, y el sesgo metodológico de las fuentes literarias.²⁷

Varios autores han reseñado la efectividad de las intervenciones nutricionales en la CRQ de distintas entidades tumorales. Deftereos *et al.* (2020)²⁸ revisaron el efecto de la CD \pm SNO administrada en la etapa preoperatoria durante la CRQ de 860 pacientes operados de tumores del esófago (51.4 % de la serie de estudio) y estómago (48.6 %), tal y como se documentó en 9 ensayos clínicos. La CD \pm SNO puede servir para mantener el peso corporal durante el tránsito del enfermo por la CRQ.²⁸ Es plausible que la CD \pm SNO resulte en una menor incidencia de complicaciones postoperatorias (incluida la infección de la herida quirúrgica), una menor mortalidad intrahospitalaria, una estadía acortada, y costos disminuidos.²⁸

Qin *et al.* (2024)²⁹ evaluaron el impacto de la SNO en el estado nutricional de los pacientes sujetos de cirugía electiva del cáncer colorrectal mediante el examen de 11 ensayos clínicos que reunieron 1,070 casos. La administración de la SNO durante 12 – 15 semanas puede resultar en un aumento del peso corporal (y, por ende, del IMC).²⁹ Es probable también que la SNO traiga consigo un aumento de la masa muscular esquelética, pero sin cambios en la fuerza de la contracción muscular (medida mediante dinamometría del brazo no dominante).²⁹ No obstante, la plausibilidad de los datos y la heterogeneidad demográfica, clínica y operacional de la serie de estudio impidió elaborar conclusiones más allá de toda duda razonable.²⁹

Por su parte, Leis *et al.* (2023)³⁰ estudiaron el impacto de diferentes intervenciones nutricionales (que recorrieron desde la consejería nutricional brindada por una dietista certificada hasta la provisión de SNO y NENV) en pacientes sujetos de cirugía electiva por tumores de cabeza y cuello mediante la revisión de 7 artículos originales.³⁰ Las diferentes intervenciones nutricionales completadas en los pacientes pueden incrementar las cantidades ingeridas de nutrientes y satisfacer las metas nutrimentales prescritas, y, de esta manera, mejorar el tamaño de la masa magra y contribuir al mantenimiento del peso corporal (y así evitar la pérdida involuntaria de peso).³⁰ Igualmente, las intervenciones nutrimentales pueden traducirse en una calidad superior de vida y una mayor tolerancia a los tratamientos citorreductores administrados.³⁰ La actuación de una dietista certificada como la proveedora de los cuidados nutricionales significó mejorías en el estado nutricional y la calidad de vida del paciente.³⁰

Pu *et al.* (2021)³¹ examinaron 8 ensayos clínicos aleatorizados que reunieron 657 pacientes para evaluar si la administración temprana de fórmulas enterales contentivas

de proteínas modificaba el resultado de la cirugía electiva de tumores del marco cólico. Cuando la vía oral se reanudó tempranamente tras la cirugía citorreductora (esto es: antes del término del día siguiente a la cirugía citorreductora), se observó la reducción en la incidencia de las náuseas y los vómitos post-operatori(a)os.³¹ La reapertura temprana de la vía oral también trajo consigo una incidencia menor de complicaciones post-quirúrgicas (incluidas las infecciones de la herida quirúrgica, y la mortalidad intrahospitalaria).³¹

Tomados en su conjunto, las evidencias reseñadas muestran que las intervenciones con fórmulas enterales diseñadas para el aporte de energía y proteínas pueden mejorar los indicadores del estado nutricional del paciente, pero es poco plausible que tales mejorías signifiquen una mejor respuesta a la CRQ.

Cáncer, inmunidad y nutrición

La lesión tumoral desencadena una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica.³²⁻³³ La respuesta inflamatoria tumoral es disparada y mantenida por citoquinas proinflamatorias que son producidas por la propia célula tumoral, o inducidas a distancia mediante señales moleculares que reclutan a las células del sistema inmune del huésped para que se sumen a la producción de las antes citadas citoquinas.³⁴ La inflamación asociada | secundaria al cáncer provoca, a su vez, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, endotelitis y vasoconstricción. Todos estos cambios resultan en la creación de un microambiente favorable para la proliferación tumoral y la diseminación metastásica.³⁵

Las citoquinas proinflamatorias de origen tumoral desorganizan e interrumpen las ramas reguladoras y efectoras del sistema inmune del huésped y, de esta manera, suspenden los mecanismos de defensa antitumoral del huésped, lo que asegura la supervivencia del tumor.³⁶ Rebasado cierto tamaño crítico, es difícil que el sistema inmune (ya precarizado producto de la actividad tumoral) sea capaz de neutralizar y destruir el tumor en crecimiento. Las citoquinas proinflamatorias dañan el genoma del huésped y afectan la expresión de las proteínas clave de la actividad y regulación de la respuesta inmune que están codificadas por el Sistema Principal de Histocompatibilidad**.³⁷⁻³⁸ Como resultado de ello, las células tumorales se vuelven “invisibles” para el sistema inmune del huésped, lo que les permite su crecimiento y expansión indetenibles. Así, la actividad de las células tumorales, las citoquinas proinflamatorias circulantes, y el microambiente humoral y endocrino confluyen todos para que los linfocitos T citotóxicos fallen en expresar receptores para el reconocimiento y unión de antígenos tumorales: paso primero e imprescindible para su activación.³⁹⁻⁴⁰ Además, las células tumorales también activan rutas inhibitorias locales que reducen la actividad de los linfocitos T, lo que daña aún más el sistema inmune del huésped.³⁹⁻⁴⁰ Por otro lado, el crecimiento tumoral y las citoquinas proinflamatorias de origen tumoral, afectan el número y la actividad de los linfocitos T reguladores.⁴⁰ En varios tumores el número de linfocitos T reguladores está aumentado, pero tal incremento en el número solo conduce al bloqueo de la capacidad del sistema inmune para identificar y neutralizar a las células tumorales.⁴¹

§ La célula tumoral sostiene sus altas tasas de proliferación y crecimiento mediante el consumo de ácido láctico como sustrato metabólico.

** En inglés: MHC: *Major Histocompatibility Complex*.

Las citoquinas proinflamatorias de origen tumoral también contribuirían a desregular la actividad de las células “asesinas naturales” (NK del inglés “*natural killers*”) y, de esta manera, agravarían la disfunción del sistema inmune del huésped mientras que aumentarían la tolerancia hacia la presencia del tumor.⁴² En este punto, se ha de mencionar la actividad de las células dendríticas (CD) en la activación de las células NK, y la orquestación y la integridad de la respuesta inmune primaria (léase también innata) contra las células tumorales.⁴³ Las CD son especialmente importantes en la unión y presentación de antígenos tumores a las células involucradas en la respuesta inmune innata, así como en el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos para la ulterior eliminación de las células tumorales. Los cambios que el tumor introduce en todos los dominios de la economía afectan también la actividad de las CD, y culminan en la desregulación y la disrupción de los mecanismos innatos de defensa inmune, que serían los que “montarían” la primera línea de respuesta antitumoral.

La célula tumoral en crecimiento y expansión daña la producción tisular y endotelial de óxido nítrico (ON).⁴⁴⁻⁴⁵ El ON ha sido reconocido como un importante mensajero hormonal. En el endotelio, el ON está involucrado en la constricción arterial, lo que permite la regulación del flujo sanguíneo a los órganos, tejidos y células. El ON también ejerce actividad tumoricida, y contribuye así al mantenimiento de la primera línea de defensa antitumoral. La agresión tumoral daña las enzimas sintetas del ON, y con ello, contribuye a la tolerancia tumoral y el escape del sistema inmune, mientras que,

por el otro lado, afecta la irrigación tisular, bloquea la actividad de las células efectoras de la respuesta inmune del huésped, y favorece la creación de un microambiente propicio para el arraigamiento del tumor. En las siguientes etapas de la progresión tumoral, la célula cancerosa es capaz de secuestrar la maquinaria de producción de ON del huésped para así sostener la expansión del tumor y la invasión de tejidos vecinos.

La desnutrición asociada | secundaria al cáncer agravaría aún más la inmunodepresión que el tumor induce en el huésped.⁴⁶⁻⁴⁷ La tormenta tumoral de citoquinas proinflamatorias ejerce profundos cambios en todos los dominios del proceso alimentario-nutricional de la economía y la composición corporal del sujeto. Las citoquinas proinflamatorias (en particular el factor TNF de necrosis tumoral) actúan a nivel central provocando supresión del apetito, disgeusia, anorexia pertinaz y sensación permanente de saciedad. El estado inflamatorio crónico produce hipercatabolismo, aumento de la proteólisis, incremento de la gluconeogénesis hepática, y depleción de los tejidos magros corporales con la consecuente instalación de la caquexia. Igualmente, el estado inflamatorio crónicamente mantenido provoca estados alterados de la utilización periférica de los nutrientes, lo que priva aún más a las células efectoras de la respuesta inmune de los sustratos requeridos para la proliferación, maduración y especialización^{††}.

La desnutrición asociada | secundaria al cáncer también afectaría la composición y la actividad de las placas de Peyer incrustadas en la submucosa del intestino delgado,⁴⁸ y de la biota que ocupa la luz colónica,⁴⁹ y que constituyen importantes activos de la

†† El estado inflamatorio inducido por la lesión tumoral disrumpe la homeostasis del hierro, y priva al huésped del mineral necesario para, entre otras funciones, la actividad de las células dendríticas presentadoras de antígenos, deteriorando aún más la funcionalidad de la

respuesta inmune innata. Para más detalles: Consulte: *Aguilera Batista O, Miló Valdés CA*. El hierro y su relación con la inmunidad. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutri* 2023;33(1):156-77.

respuesta inmune innata del sujeto. El estado inflamatorio crónico desatado por la lesión tumoral depleta el número de células efectoras de la respuesta inmune en las placas de Peyer, e inhibe el reclutamiento y la proliferación de clones celulares que han de participar en la neutralización y destrucción de las células tumorales. Las citoquinas proinflamatorias tumorales también causan profundos cambios en la composición bacteriana de la biota colónica a favor de microorganismos que perpetúan la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina.

Tomados en su conjunto, todos los cambios antes enunciados indican que la célula tumoral es capaz de bloquear la actividad del sistema inmune del huésped, volverse invisible ante los efectores de la respuesta inmune innata, asegurarse la tolerancia y el escape inmunes, y crear un microambiente propicio para la expansión tumoral y la diseminación metastásica.

La Inmunonutrición: nutrientes con efecto sobre el sistema inmune

La inmunonutrición surgió en los años 1990s como un paradigma de intervención nutricional que proponía la administración de nutrientes cuya diana fueran las células efectoras de la respuesta inmune a los fines de sostener, sobre todo y en primer lugar, la capacidad del organismo de responder efectivamente a la agresión (independientemente de la naturaleza de la misma) y prevenir la infección microbiana; a la vez que promover la cicatrización tisular.⁵⁰⁻⁵³ En conformidad con dicho paradigma, varios inmunonutrientes han sido propuesto para la intervención nutricional de los pacientes atendidos en diversas situaciones clínico-quirúrgicas como el trauma, las enfermedades autoinmunes, los grandes dramas quirúrgicos, el trasplante de órganos y células progenitoras, y los cuidados intensivos.⁵⁰⁻⁵³

La Tabla 1 muestra algunos de estos inmunonutrientes. Varios de estos nutrientes sirven como sustratos metabólicos de las células reguladoras | efectoras de la respuesta inmune. Otros, como los aminoácidos de cadena ramificada, son ávidamente captados por el músculo esquelético, donde activan rutas metabólicas implicadas en la síntesis de proteínas. Todavía se hace notar un tercer grupo de inmunonutrientes que forman parte integral de los sistemas de protección antioxidante y barredores de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.

La arginina es un aminoácido que promueve la proliferación de los linfocitos T y, con ello, la producción linfocitaria de citoquinas reguladoras de la actividad del sistema inmune del huésped.⁵⁴⁻⁵⁶ La arginina también estimula la cicatrización y la reparación tisulares mediante la promoción de la actividad arginasa-1, y con ello, la síntesis de ornitina y urea, la producción de hidroxiprolina, y la deposición consecuente de colágeno. La arginina también estimula la síntesis de óxido nítrico (eNOS), lo que induce la aparición de mayores cantidades de ON, y con ello, una perfusión y una oxigenación aumentadas, una mayor vasodilatación, y una mayor actividad bactericida.

La glutamina sería considerada, con toda razón, el inmunonutriente por excelencia.⁵⁷ Se ha descrito que la glutamina es ávidamente captada por varias células efectoras de la respuesta inmune, entre ellas, los linfocitos. La glutamina es también el sustrato metabólico preferencia de los fibroblastos: las células precursoras de los fibrocitos que serán los encargados de la cicatrización y la reparación tisulares. La glutamina es esencial en el balance nitrogenado, el mantenimiento del *status* antioxidante de la economía y la integridad del intestino delgado.

Tabla 1. Nutrientes propuestos por la influencia sobre el sistema inmune. No se pretenda que la lista sea exhaustiva. Leyenda: DPA: Ácido docosa-pentaenoico. DHA: Ácido docosa-hexaenoico. EPA: Ácido eicosapentaenoico.

Nutriente	Características estructurales y funcionales	Influencia sobre el sistema inmune
Glutamina	Aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés metabólico Importante precursor gluconeogénico	Fuente de C y N para las células efectoras de la respuesta inmune en rápida proliferación y crecimiento
Arginina	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés metabólico • Involucrada en la síntesis de proteínas, urea y nucleótidos • Involucrada en la síntesis de ATP • Precursor del óxido nítrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fuente de N para las células efectoras de la respuesta inmune en rápida proliferación y crecimiento • Mejorador de la perfusión celular y tisular • Inducción de la actividad citotóxica de las células asesinas • Resistencia a la infección microbiana • Promotora de la proliferación linfocitaria • Promotora de la cicatrización y la deposición de colágeno
N-acetil-cisteína	Componente de los sistemas de protección antioxidante basados en la glutatión	<ul style="list-style-type: none"> • Defensa contra el estrés oxidativo • Barrido y eliminación de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno
Aminoácidos de cadena ramificada	<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyen la valina, la leucina y la isoleucina • Aminoácidos esenciales • Sustratos preferenciales del músculo esquelético 	Precusores de la glutamina
Nucléotidos	Integrantes de ácidos nucleicos y coenzimas	<ul style="list-style-type: none"> • Replicación de los ácidos nucleicos • Síntesis de coenzimas • Síntesis de ATP • Regulación de la actividad de rutas metabólicas catalizadas por enzimas • Síntesis de fosfolípidos y membranas biológicas
Ácidos grasos poliinsaturados (de cadena larga) de la serie ω 3	<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyen el EPA, el DPA y el DHA • Componentes de membranas biológicas 	Precusores de interleukinas, leucotrienos y tromboxanos con propiedades anti-inflamatorias, broncodilatadoras y vasodilatadoras
Vitaminas con propiedades antioxidantes	<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyen la vitamina C, la vitamina A, y la vitamina E • La vitamina C es un potente antioxidante natural y promotora de la síntesis de hidroxiprolina y colágeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Barrido y remoción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno • Prevención de la peroxidación lipídica • Protección de las membranas biológicas
Minerales con propiedades antioxidantes	Se incluyen el zinc, el selenio y el cobre	<ul style="list-style-type: none"> • Barrido y remoción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno • Integridad de los sistemas de protección antioxidante
Taurina	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácido condicionalmente esencial • Abundante en las células efectoras de la respuesta inmune 	<ul style="list-style-type: none"> • Promotor de la proliferación linfocitaria • Promotor de la fagocitosis

Por su parte, los nucleótidos representan los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, y se consumen rápidamente durante todas las etapas de la respuesta inmune, incluidas la reparación y la cicatrización tisulares.

En este punto de la discusión, se han de destacar los ácidos grasos poliinsaturados de la serie $\omega 3$, los que compiten con los similares de la serie $\omega 6$ por ocupar los sitios activos de los complejos enzimáticos de la lipo-oxigenasa y la ciclo-oxigenasa, y así dejar formadas moléculas con propiedades farmacológicas que actuarán ulteriormente tanto sobre el músculo liso presente en el endotelio y el bronquio, como sobre las subpoblaciones linfocitarias productoras de citoquinas.⁵⁸ Por consiguiente, y bajo estas premisas, el aporte de estos inmunonutrientes vehiculados como parte de una formulación base podría modificar favorablemente la actividad del sistema inmune del huésped, y con ello, hacer posible el “montaje” de una mejor respuesta ante la agresión que siempre significa la CRQ.⁵⁰⁻⁵³

Sobre la inmunonutrición en la citorreducción quirúrgica

Desde la propia inepción del concepto de la Inmunonutrición, se han conducido ensayos clínicos para demostrar la efectividad del uso de los varios inmunonutrientes en la CRQ de tumores de diversa etiología y localización. La premisa que ha guiado todos estos ensayos ha sido que el uso de los inmunonutrientes en todas las etapas de la CRQ (pero con particular énfasis en la etapa preoperatoria) puede significar la reducción de la incidencia de complicaciones postoperatorias (incluidas las infecciones) y una mayor supervivencia del enfermo.⁵⁹ La satisfacción de tales objetivos terapéuticos permitiría una menor estadía hospitalaria, y la reducción de los costos de tratamiento.

A los fines de la presente revisión temática, se expondrán los ensayos clínicos completados con inmunonutrientes vehiculados mediante fórmulas enterales. Estas fórmulas enterales podrían contener uno u otro inmunonutriente, o una combinación de varios de ellos. Tal disquisición es importante para juzgar después sobre la efectividad de la Inmunonutrición en la CRQ.

Waitzberg *et al.* (2006)⁶⁰ examinaron el comportamiento de la morbimortalidad postoperatoria en 2,305 pacientes sujetos de cirugía electiva (*Cáncer*: 14 estudios vs. *Otras causas*: 3; *Vías digestivas*: 90.4 % vs. *Otras locaciones*: 5.6 %) mediante la revisión + meta-análisis de 17 ensayos clínicos (*Publicados*: 14 vs. *Inéditos*: 3) tras el uso (*Preoperatorio* + *Perioperatorio*: 10 estudios vs. *Postoperatorio*: 7) de inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos $\omega 3$, y nucleótidos) contenidos en una fórmula enteral líquida única. El uso de los inmunonutrientes resultó en una menor incidencia de las infecciones postoperatorias.⁶⁰ La estadía hospitalaria se acortó en 2 días.⁶⁰ Se observó una reducción del número de fugas anastomóticas en los pacientes sujetos de cirugía gastrointestinal. La mortalidad global fue < 5 % de la serie de estudio.⁶⁰ La plausibilidad de los datos oscureció el efecto de los inmunonutrientes sobre la mortalidad postoperatoria.⁶⁰

Por su parte, Marik y Zaloga (2010)⁶¹ evaluaron el efecto de la administración de fórmulas enterales contentivas de arginina \pm ácidos grasos $\omega 3$ (*Arginina* + *Ácidos grasos $\omega 3$* : 18 estudios; *Arginina*: 2 estudios; *Ácidos grasos $\omega 3$* : 1 estudio) en los distintos momentos de la CRQ (*Preoperatorio*: 1 estudio; *Preoperatorio* + *Perioperatorio*: 5 estudios; *Postoperatorio*: 15 estudios) después de la revisión de 21 ensayos clínicos (*Cáncer*: 18 estudios vs. *Otras causas*: 3) que reunieron 1,918 pacientes. La IN redujo la incidencia de infecciones postoperatorias: *No IN*: 28.7 % vs. *IN*: 17.1 % ($\Delta = 11.6$ %; $p <$

0.05).⁶¹ El efecto de la IN fue mayor cuando se usaron fórmulas que incluyeron la arginina + ácidos grasos ω 3.⁶¹ El efecto fue independiente del momento de la administración de la IN.⁶¹ La mortalidad *por-todas-las-causas* fue $\leq 1\%$.⁶¹ Como ocurrió más arriba, la plausibilidad de los datos impidió examinar el efecto de los inmunonutrientes sobre la mortalidad postoperatoria.⁶¹

Drover *et al.* (2011)⁶² revisaron extensamente el impacto de la arginina administrada como inmunonutriente mediante el meta-análisis de 35 ensayos clínicos aleatorizados (*Cáncer*: 27 estudios vs. *No cáncer*: 8 estudios; *Cirugías de vías digestivas*: 25 estudios vs. *Otras cirugías*: 10 estudios). El uso de la arginina significó una reducción de la incidencia de infecciones postquirúrgicas: *No IN* 27.7 % vs. *IN*: 16.5 % ($\Delta = +11.2\%$; $p < 0.05$).⁶² El uso de la arginina también se asoció con una reducción significativa de la estadía hospitalaria (diferencia promedio ponderada: -2.4; $p < 0.05$).⁶² Sin embargo, no se constató disminución tangible en la tasa de mortalidad intrahospitalaria. De forma similar a los estudios previamente citados, la mortalidad *por-todas-las-causas* fue $< 3\%$.⁶²

Los autores encontraron una significativa heterogeneidad estadística debido a la mezcla de casos.⁶² La serie de estudio fue entonces particionada en subgrupos: *Cirugía de vías digestivas*: 25 estudios vs. *Otras cirugías*: 10 (Tumores | lesiones no tumorales de cabeza y cuello + Corazón + Aparato ginecológico).⁶² El uso de la arginina como inmunonutriente se trasladó a una incidencia menor de infecciones y un acortamiento de la estadía hospitalaria, independientemente de la naturaleza de la cirugía.⁶² La serie de estudio fue también particionada de acuerdo con la naturaleza de la cirugía de vías digestivas: *Cirugía de vías*

digestivas altas: 18 estudios vs. *Cirugía de vías digestivas bajas*: 2 estudios vs. *Otras cirugías digestivas*: 5 estudios; respectivamente.⁶² El uso de la arginina también se asoció con la reducción de la tasa de infecciones postoperatorias y una menor estadía hospitalaria, independientemente de la naturaleza de la cirugía de vías digestivas.⁶² Asimismo, la serie de estudio fue particionada según la formulación enteral empleada: *Impact*® (Nestlé Healthcare Nutrition®)^{‡‡}: 23 estudios vs. *Otras formulaciones*: 12 estudios.⁶² El uso de *Impact*® se asoció con la mayor reducción en la tasa de infecciones postoperatorias y la estadía hospitalaria.⁶² Por último, la serie de estudio fue particionada de acuerdo con el momento de la administración de la formulación IN: *Preoperatorio*: 5 estudios; *Perioperatorio*: 13 estudios; y *Postoperatorio*: 18 estudios; respectivamente.⁶² La administración perioperatoria (preoperatoria + postoperatoria) de las formulaciones IN se asoció con la mayor reducción en la tasa de infecciones postoperatorias y la estadía hospitalaria.⁶²

Buzquurz *et al.* (2020)⁶³ publicaron un meta-análisis con 22 estudios (*Tumores gastrointestinales*: 7 estudios; *Tumores colorrectales*: 4 estudios; *Tumores gástricos*: 2 estudios; *Tumores de páncreas*: 2 estudios; *Tumores de cabeza y cuello*: 2 estudios; *Tumores del hígado*: 2 estudios; *Tumores de esófago*: 1 estudio; *Tumores de la vesícula biliar y las vías biliares*: 1 estudio; *Tumores de vejiga*: 1 estudio) que reunieron 2,159 pacientes, y donde analizaron los beneficios de la inmunonutrición administrada por vía oral en la etapa preoperatoria de la CRQ de diversas lesiones tumorales. Las fórmulas IN se administraron de 30 a 5 días antes de la CRQ, y mediante una sonda nasointestinal después de la CRQ.⁶³ No se registraron

‡‡ La formulación IMPACT reúne arginina, nucleótidos y ácidos grasos poliinsaturados ω 3.

eventos adversos asociados al uso de las fórmulas IN.⁶³ El uso de la inmunonutrición resultó en la reducción de las infecciones postquirúrgicas: *No IN*: 28.2 % vs. *IN*: 10.5 % ($\Delta = +17.8$ %; $p < 0.05$).⁶³ Asimismo, el uso de la inmunonutrición se trasladó a una menor tasa de infecciones de la herida quirúrgica: *No IN*: 12.4 % vs. *IN*: 7.4 % ($\Delta = +5.0$ %; $p < 0.05$).⁶³ La mortalidad a los 30 días de la CRQ fue < 1 %.⁶³ Como ha ocurrido en las revisiones antes reseñadas, la plausibilidad de los datos impidió evaluar el impacto de la inmunonutrición sobre la mortalidad a los 30 días de la CRQ.

Yu *et al.* (2020)⁶⁴ determinaron la efectividad de la inmunonutrición en los pacientes sujetos de CRQ mediante la revisión + meta-análisis de 61 ensayos clínicos. La efectividad de la inmunonutrición se midió frente al uso de fórmulas enterales genéricas como fuente de energía y nitrógeno (entre otros nutrientes).⁶⁴ El uso de fórmulas IN se asoció con un riesgo significativamente reducido de infecciones postquirúrgicas, en particular, la infección de la herida quirúrgica, la neumonía y la infección del tracto urinario.⁶⁴ El uso de fórmulas IN también trajo consigo la dehiscencia de las anastomosis y las fugas anastomóticas.⁶⁴ Estos efectos se trasladaron a la reducción en dos días (como promedio) de la estadía hospitalaria.⁶⁴ Sin embargo, la inmunonutrición no afectó la mortalidad *por-todas-las-causas*.⁶⁴ Los autores mostraron que los enfermos que ingirieron una fórmula IN en dosis de 25 – 30 kcal.kg⁻¹.día⁻¹ durante 5 – 7 días antes de la CRQ mostraron la mejor respuesta a la CRQ.⁶⁴

Por último, Matsui *et al.* (2024)⁶⁵ estimaron la tasa de complicaciones postoperatorias (infecciones incluidas) tras la CRQ de distintas lesiones tumorales mediante el examen de 48 estudios que reunieron 4,825 pacientes (*Tumores de cabeza y cuello*: 12 estudios vs. *Tumores de vías digestivas*: 36 estudios; *Tracto gastrointestinal superior*: 19

estudios; *Tracto gastrointestinal inferior*: 9 estudios; *Tracto gastrointestinal superior + inferior*: 8 estudios). El uso de la inmunonutrición redujo el número de complicaciones postoperatorias: *No IN*: 38.6 % vs. *IN*: 31.6 % ($\Delta = +7.0$ %; $p < 0.05$); la incidencia de las infecciones postquirúrgicas: *No IN*: 30.1 % vs. *IN*: 24.0 % ($\Delta = +7.0$ %; $p < 0.05$); y la ocurrencia de fugas anastomóticas: *No IN*: 8.5 % vs. *IN*: 5.5 % ($\Delta = +3.0$ %; $p < 0.05$); respectivamente.⁶⁵ De resultas de todo ello, se observó el acortamiento de la estadía hospitalaria en 2 – 3 días (como promedio).⁶⁵ El efecto de la inmunonutrición fue independiente del momento de la administración de las fórmulas IN, y de la composición nutrimental de la fórmula IN empleada. Sin embargo, el uso de la inmunonutrición no significó reducción del riesgo de neumonía postoperatoria.⁶⁵ Tampoco, y al igual que lo que ha ocurrido con las revisiones precedentes, el uso de la inmunonutrición significó una menor mortalidad postquirúrgica.⁶⁵ La plausibilidad de los datos impidió examinar el efecto de la inmunonutrición sobre la mortalidad postquirúrgica: la mortalidad postquirúrgica *por-todas-las-causas* fue < 2 %.⁶⁵

La inmunonutrición en la citorreducción quirúrgica de tumores gastrointestinales

Las revisiones sistemáticas presentadas en la sección precedente sobre el uso de la inmunonutrición en la CRQ se caracterizaron por la heterogeneidad de los estudios incluidos y la mezcla de casos, cuando se combinaron los resultados observados después de la CRQ de tumores de diverso origen y locación. Para explorar mejor el impacto de la inmunonutrición en la respuesta del paciente a la CRQ, varios autores e investigadores han completado revisiones temáticas + meta-análisis de ensayos clínicos en perfiles tumorales selectos.

Cerantola *et al.* (2011)⁶⁶⁻⁶⁷ reunieron 21 ensayos clínicos aleatorizados donde participaron 2,730 pacientes operados de tumores gastrointestinales (*Tumores del tracto gastrointestinal superior*: 11 estudios; *Tumores del tracto gastrointestinal inferior*: 2 estudios; *Tumores del tracto gastrointestinal superior + Tumores del tracto gastrointestinal inferior*: 8 estudios). El uso de la inmunonutrición resultó en la disminución de la incidencia de complicaciones postoperatorias (incluidas las infecciones): *No IN*: 52.3 % vs. *IN*: 35.7 % ($\Delta = +16.6$ %; $p < 0.05$).⁶⁶ El efecto de la inmunonutrición sobre la incidencia de las complicaciones postoperatorias fue independiente del momento de administración de las fórmulas IN.⁶⁶ El uso de la inmunonutrición también trajo consigo la reducción en la incidencia de las infecciones postoperatorias: *No IN*: 30.2 % vs. *IN*: 17.0 % ($\Delta = +13.2$ %; $p < 0.05$).⁶⁶ Asimismo, el uso de la inmunonutrición significó el acortamiento de la estadía hospitalaria en 2 días (como promedio).⁶⁶ La baja tasa de mortalidad postquirúrgica (< 2.0 %) impidió examinar el impacto de la inmunonutrición en este indicador.⁶⁶

Marimuthu *et al.* (2012)⁶⁸ completaron una revisión temática + meta-análisis de 26 ensayos clínicos aleatorizados que reunieron 2,496 pacientes operados casi en su totalidad por tumores de vías digestivas⁸⁸. El uso de la inmunonutrición resultó en la reducción de tanto las infecciones postoperatorias: *No IN*: 27.0 % vs. *IN*: 17.2 % ($\Delta = +9.8$ %; $p < 0.05$); como de otras complicaciones no infecciosas (la dehiscencia de suturas entre ellas): *No IN*: 26.6 % vs. *IN*: 21.6 % ($\Delta = +5.0$ %; $p < 0.05$).⁶⁸ El efecto de la inmunonutrición fue independiente del momento de la administración de la fórmula IN.⁶⁷ Asimismo, el uso de la inmunonutrición acertó en dos

días (como promedio) la estadía hospitalaria.⁶⁸ Como se ha visto en las aplicaciones precedentes, la baja tasa de mortalidad postquirúrgica observada (< 2.0 %) impidió examinar el efecto de la inmunonutrición sobre la mortalidad después de la CRQ.⁶⁸

Zhang Y *et al.* (2012)⁶⁹ estudiaron el impacto de la inmunonutrición en los resultados de la CRQ de tumores gastrointestinales (*Tracto gastrointestinal superior*: 11 estudios; *Tracto gastrointestinal inferior*: 1 estudio; *Tracto gastrointestinal superior + Tracto gastrointestinal inferior*: 6 estudios) mediante el análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados que comprendieron 2,331 enfermos. El uso perioperatorio (pre- + post-operatorio) de la inmunonutrición resultó en la reducción de la incidencia de las infecciones postoperatorias (*No IN*: 27.0 % vs. *IN*: 11.8 %; $\Delta = +15.2$ %; $p < 0.05$), las complicaciones no infecciosas (donde se incluyen la dehiscencia de las anastomosis: *No IN*: 21.1 % vs. *IN*: 15.2 %; $\Delta = +5.9$ %; $p < 0.05$); y la estadía hospitalaria; respectivamente.⁶⁹ El impacto de la inmunonutrición en la CRQ gastrointestinal también se observó con los otros momentos (preoperatorio | postoperatorio) de administración de las fórmulas IN.⁶⁹

Osland *et al.* (2014)⁷⁰ definieron el mejor momento de la CRQ para la administración de las fórmulas de IN mediante el análisis de 21 estudios (*Administración preoperatoria*: 5 estudios; *Administración perioperatoria*: 2 estudios; *Administración postoperatoria*: 14 estudios) que reunieron 2,005 pacientes sujetos de CRQ de tumores gastrointestinales. La administración postoperatoria de las fórmulas IN se trasladó a una menor incidencia de las complicaciones postquirúrgicas (incluidas las infecciones) y el acortamiento de la estadía

⁸⁸ Solo uno de los ensayos clínicos reseñados se completó en pacientes operados de cáncer de cabeza y cuello.

hospitalaria.⁷⁰ Mientras, el uso perioperatorio de las fórmulas IN significó una reducción en el número de las dehiscencias anastomóticas.⁷⁰ En contraposición con estos hallazgos, la inmunonutrición preoperatoria no fue superior en su efectividad al uso de formulas enterales genéricas.⁷⁰ La baja tasa de mortalidad postquirúrgica impidió examinar el efecto de la inmunonutrición.⁷⁰

Hegazi *et al.* (2014)⁷¹ también analizaron el impacto de la administración preoperatoria de la inmunonutrición en los resultados de la CRQ de los tumores gastrointestinales (*Tracto gastrointestinal*: 12 estudios; *Colon y recto*: 3 estudios; *Hígado*: 1 estudio; *Páncreas y vías biliares*: 1 estudio) después del estudio de 17 ensayos clínicos aleatorizados completados con 1,456 pacientes. Ocho de los ensayos clínicos (n = 561 pacientes) evaluaron la efectividad del uso de fórmulas IN vs. fórmulas enterales genéricas; mientras que los otros 9 ensayos clínicos (n = 895 enfermos) estimaron los efectos del uso de fórmulas IN vs. cuidados alimentarios tradicionales.⁷¹ En ninguno de los 2 escenarios descritos el uso de las fórmulas IN significó una efectividad terapéutica superior.⁷¹

Igualmente, Song *et al.* (2015)⁷² examinaron el mejor momento de la CRQ de los tumores gastrointestinales para la administración de las fórmulas de IN mediante el análisis de 27 ensayos clínicos aleatorizados. De acuerdo con los autores, la administración perioperatoria de las fórmulas de IN es la opción óptima para la reducción del riesgo de incidencia de complicaciones postquirúrgicas (infecciones incluidas) tras la CRQ.⁷²

Zhang B *et al.* (2019)⁷³ estudiaron 56 ensayos clínicos con 6,370 pacientes para estimar el efecto de la inmunonutrición perioperatoria sobre los resultados de la CRQ

de tumores gastrointestinales^{***}. La inmunonutrición perioperatoria se asoció con un riesgo disminuido de complicaciones postoperatorias (*No IN*: 38.7 % vs. *IN*: 29.8 %; $\Delta = +8.9$ %; $p < 0.05$); de infecciones postquirúrgicas, de complicaciones no infecciosas (donde se incluyeron las dehiscencias de anastomosis y las fistulas), y una menor estadía hospitalaria.⁷³

Mazaki *et al.* (2015)⁷⁴ completaron una revisión temática + meta-análisis de 74 ensayos clínicos con 7,572 participantes para comprobar la efectividad terapéutica de 4 intervenciones nutricionales (a saber: NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral; INE: inmunonutrición enteral; INP: inmunonutrición parenteral) durante la CRQ de tumores gastrointestinales. La INE fue superior en su efectividad terapéutica en 7 dominios tales como la prevención de las complicaciones postquirúrgicas (infecciones locales y sistémicas y fallecimientos incluida(o)s), los abscesos intraabdominales, y las dehiscencias y fugas anastomóticas.⁷⁴ La INP fue la segunda intervención nutricional más efectiva en 4 dominios.⁷⁴ La NE fue la tercera intervención más efectiva en los dominios examinados.⁷⁴ La NP mostró una efectividad terapéutica disminuida en todos los dominios de interés.⁷⁴ En las palabras de los investigadores, la INE debería ser considerada como la primera intervención nutricional si se desea asegurar la efectividad terapéutica de la CRQ de los tumores gastrointestinales.⁷⁴

La inmunonutrición en la citorreducción de tumores de esófago y estómago

Los meta-análisis reseñados hasta ahora han contemplado la efectividad de la inmunonutrición en la CRQ de tumores de diverso origen y locación. La heterogeneidad

*** La inmunonutrición fue empleada como intervención nutricional en el 89% de los ensayos. El 11 % restante comprendió la rehabilitación con

bebidas azucaradas y el uso de suplementos de proteínas.

implícita en tal enfoque pudiera oscurecer los resultados de la inmunonutrición. En virtud de ello, varios autores han delimitado el efecto de la inmunonutrición de acuerdo con tipos específicos de tumores. Wong & Aly (2016)⁷⁵ evaluaron 19 ensayos clínicos con 2,016 pacientes sujetos de CRQ en casos de tumores de esófago (2 estudios), estómago (5 estudios), y páncreas (1 estudio); respectivamente. El uso postoperatorio de las fórmulas IN resultó en un menor riesgo de infecciones de la herida quirúrgica y el acortamiento de la estadía hospitalaria.⁷⁵ No se observó impacto significativo de la inmunonutrición en otros dominios de la efectividad terapéutica como las dehiscencias y las fugas anastomóticas y las neumonías.⁷⁵

Song *et al.* (2015)⁷⁶ reunieron 9 ensayos clínicos con 785 enfermos sujetos de CRQ de tumores del estómago para evaluar el impacto de la inmunonutrición sobre indicadores de la respuesta inmune primero, y examinar si el cambio en estos indicadores se traslada a una mayor efectividad terapéutica. La inmunonutrición resultó en incrementos de las concentraciones séricas circulantes de las inmunoglobulinas (AGM) y la interleuquina IL2, los conteos de linfocitos CD4 y CD3, el cociente CD4/CD8; y el número de células NK.⁷⁶ La inmunonutrición también resultó en la disminución de la interleuquina IL6 y el TNF.⁷⁶ Sin embargo, tales cambios en la respuesta inmune del sujeto no se trasladaron a una efectividad terapéutica.⁷⁶ Los autores concluyeron que la inmunonutrición puede mejorar la actividad inmune del huésped y, con ello, aminorar la respuesta inflamatoria tanto ante la lesión tumoral como la agresión quirúrgica, pero ello no significa que se expresen en una mejor respuesta clínica después de la CRQ.⁷⁶ La plausibilidad de los datos pudiera explicar, en parte, los resultados observados.⁷⁶

Por su parte, Rinninella *et al.* (2020)⁷⁷ reportaron la efectividad terapéutica de la inmunonutrición en la CRQ del cáncer gástrico mediante el análisis de 25 ensayos

clínicos. Los autores extendieron el alcance del meta-análisis para incluir pacientes sujetos de quimioterapia.⁷⁷ Las intervenciones nutricionales examinadas en el meta-análisis fueron la consejería dietética (3 estudios), SNO (7 estudios), la NE (6 estudios), la NP (4 estudios), y la INE (5 estudios); respectivamente. La INE no significó mejoría postoperatoria de las proteínas secretoras hepáticas.⁷⁷

La inmunonutrición en la citorreducción de los tumores colorrectales

Xu *et al.* (2018)⁷⁸ examinaron el impacto de la inmunonutrición en la CRQ de los tumores colorrectales mediante el meta-análisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados. La inmunonutrición trajo consigo la reducción en la incidencia de las infecciones postquirúrgicas (que incluyeron las infecciones superficiales y profundas de la herida quirúrgica), y mediante ello, una estadía hospitalaria acortada.⁷⁸

La inmunonutrición en la citorreducción de tumores de páncreas

La CRQ en los tumores de páncreas, vesícula biliar y vías biliares comporta un elevado estrés metabólico en virtud de que la pancreatoduodenectomía se complementa con la restitución del tránsito intestinal y la reinserción del muñón del árbol biliar. Es inmediato entonces que la CRQ sea seguida de una elevada tasa de complicaciones postquirúrgicas, entre las que se incluyen la dehiscencia de las anastomosis, las fugas anastomóticas (que pueden evolucionar hacia la fistula), y las infecciones locales. La inmunonutrición sería entonces una opción apreciada para mejorar la respuesta del paciente a la agresión quirúrgica, y comportar una mejor evolución.

Yang *et al.* (2020)⁷⁹ completaron una revisión sistemática + meta-análisis de 6 ensayos clínicos que reunieron 368 pacientes

para evaluar el efecto de la inmunonutrición sobre la CRQ de tumores de la cabeza (5 estudios) y el cuerpo (1 estudio) del páncreas. La administración de formulas IN significó la reducción en la incidencia de infecciones postquirúrgicas, y con ello, el acortamiento de la estadía hospitalaria.⁷⁹

Por su parte, Emanuel *et al.* (2022)⁸⁰ reunieron 26 ensayos clínicos con 2,720 enfermos para completar una revisión temática + meta-análisis sobre el impacto de la inmunonutrición en la respuesta del paciente a la CRQ en los tumores de páncreas. El uso de fórmulas enterales contentivas de ácidos grasos poliinsaturados de la serie $\omega 3$ resultó en la mejoría del estado nutricional del enfermo.⁸⁰ La implementación de regímenes NE se trasladó a una incidencia menor de complicaciones postquirúrgicas y estadías hospitalarias acortadas, en parte, por mejoría del estado nutricional y concentraciones séricas disminuidas de citoquinas proinflamatorias.⁸⁰ Mientras, la NP se asoció con una elevada tasa de complicaciones postquirúrgicas.⁸⁰

Finalmente, Fang *et al.* (2023)⁸¹ condujeron una revisión sistemática + meta-análisis de 10 ensayos clínicos con 572 pacientes para evaluar el efecto de la inmunonutrición en la CRQ de tumores de páncreas, ampulla de Vater, vesícula biliar y vías biliares. La administración de fórmulas IN con glutamina, arginina, y ácidos grasos $\omega 3$ resultó en la reducción de las infecciones postquirúrgicas y, gracias a ello, una menor estadía hospitalaria.⁸¹ Sin embargo, la inmunonutrición no produjo cambios en la aparición de otras complicaciones como las fístulas, en parte, porque no se observó el abatimiento de las concentraciones séricas de citoquinas proinflamatorias (como la IL-6).⁸¹

La inmunonutrición en la citorreducción de tumores de cabeza y cuello

Bajo la categoría “tumores de cabeza y cuello” se engloban lesiones que afectan las

estructuras del aparato orobucodental (como la lengua y el velo del paladar), la faringe, y la laringe. La CRQ de los tumores de cabeza y cuello implica no solo la remoción de la lesión, sino también la reconstrucción de las estructuras anatómicas involucradas en la masticación y la deglución, de forma tal que se asegure la rehabilitación funcional del enfermo. La ocurrencia de complicaciones postquirúrgicas suele ser elevada en estos pacientes, y recorren desde la infección local de la herida quirúrgica hasta la formación de abscesos, la dehiscencia de suturas, la pérdida de los colgajos empleados en la reconstrucción, y las fístulas. La inmunonutrición podría ser entonces una intervención nutricional agregada que contribuya a la mejor respuesta a la agresión quirúrgica, la prevención de complicaciones, y la contención de costos.

Stableforth *et al.* (2009)⁸² revisaron 10 ensayos clínicos con 605 pacientes sujetos de CRQ de tumores de cabeza y cuello para documentar la efectividad de la inmunonutrición perioperatoria. El uso de fórmulas de IN resultó en la reducción en 3.5 días (como promedio) de la estadía hospitalaria.⁸² Sin embargo, la plausibilidad de los datos oscureció el efecto de la inmunonutrición sobre la ocurrencia de complicaciones postquirúrgicas.⁸² Por su parte, Howes *et al.* (2018)⁸³ completaron una revisión sistemática + meta-análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados con 1,099 participantes (*Edad promedio*: 56.5 ± 4.7 años; *Rango*: 47 – 66 años). El uso de fórmulas IN solo trajo consigo la reducción en la incidencia de fístulas postquirúrgicas.⁸³ De forma similar a lo que se ha descrito en secciones previas de esta reseña, la plausibilidad de los datos oscureció el efecto de la inmunonutrición sobre la estadía hospitalaria y la infección de las heridas quirúrgicas.⁸³ muchos de los estudios tenían menos de 25 pacientes en cada rama de tratamiento.

La inmunonutrición en la citorreducción de tumores de las vías urinarias

La CRQ de los tumores de las vías urinarias (entre ellos, las lesiones de la vejiga) comporta desafíos importantes por la complejidad técnica, y el riesgo incrementado de complicaciones postquirúrgicas que comporta (la fístula la más temida). La inmunonutrición podría contribuir a paliar la ocurrencia de tales complicaciones. Alam *et al.* (2021)⁸⁴ revisaron 17 ensayos clínicos que examinaron las intervenciones nutricionales completadas en pacientes sujetos de CRQ de tumores de vejiga. La reapertura temprana de la vía oral podría ser beneficiosa para la evolución postquirúrgica de los pacientes.⁸⁴ Las fórmulas enterales enriquecidas con proteínas y los suplementos de IN podrían servir para optimizar los resultados de la CRQ.⁸⁴ Sin embargo, los autores concluyeron que, en el momento actual, las evidencias son muy limitadas en cuanto a la efectividad de la inmunonutrición en la prevención de complicaciones tras la CRQ de los tumores de vejiga.⁸⁴

La inmunonutrición en la citorreducción de tumores ginecológicos

Los tumores ginecológicos comprenden las lesiones del cuello y el cuerpo del útero, y de los ovarios y trompas de Falopio. La CRQ de tales tumores suele ser seguida de numerosas complicaciones, entre ellas, la infección de la herida quirúrgica, la aparición de abscesos intraabdominales, y las neumonías. Luego, la inmunonutrición ofrecería oportunidades para un mejor completamiento de la CRQ de los tumores ginecológicos.

Lamentablemente, se cuentan pocas revisiones temáticas sobre el papel y el efecto de la inmunonutrición en la CRQ de tumores ginecológicos. Obermair *et al.* (2017)⁸⁵ reunieron 7 ensayos clínicos aleatorizados con 1,232 mujeres para evaluar el efecto de

varias intervenciones nutricionales (*Uso de líquidos*: 1 estudio; *Dieta semilíquida*: 1 estudio; *Dieta regular*: 3 ensayos; *Fórmulas enterales genéricas*: 3 estudios; *Fórmulas IN*: 1 estudio) iniciadas en el momento postoperatorio de la CRQ de tumores ginecológicos (*Tumores de ovario*: 1 estudio; *Tumores ginecológicos mixtos*: 6 estudios). Las intervenciones nutricionales conducidas fueron seguras, y no comportaron complicaciones adicionales para las mujeres operadas.⁸⁵ Asimismo, las intervenciones nutricionales hechas trajeron consigo una recuperación más rápida de la funcionalidad intestinal, una menor incidencia de complicaciones postquirúrgicas, y una estadía hospitalara acortada.⁸⁵

Por su parte, Rinninella *et al.* (2019)⁸⁶ condujeron una revisión sistemática + meta-análisis de 14 ensayos clínicos con pacientes sujetos de CRQ de tumores ginecológicos (ovario, cuello uterino, útero, endometrio, trompas de Falopio, mamas) para evaluar los efectos de varias intervenciones nutricionales (*Alimentos modificados en textura / consistencia / composición nutrimental*: 7 estudios; *Dieta cetogénica*: 2 estudios; *Dieta mediterránea*: 1 estudio; *Café*: 1 estudio; *Goma de mascar*: 1 estudio; *Fórmulas enterales genéricas*: 1 estudio; *Inmunonutrición*: 1 estudio) en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas y la duración de la estadía hospitalaria. En su conjunto, las intervenciones nutricionales conducidas se trasladaron al acortamiento de la estadía hospitalaria y la rápida recuperación de la motilidad y la funcionalidad intestinales después de la CRQ.⁸⁶

Finalmente, Ho *et al.* (2024)⁸⁷ recuperaron 6 estudios (*Ensayos clínicos aleatorizados*: 2 estudios; *Ensayos prospectivos*: 2 estudios; *Revisiones retrospectivas*: 2 estudios) con 712 participantes para evaluar el efecto de las diferentes intervenciones nutricionales (*Inmunonutrición*: 3 estudios) en indicadores

selectos de la respuesta a la CRQ. El uso de fórmulas IN puede influir sobre el estado de los indicadores de la respuesta inflamatoria, y ello, a su vez, acortar la estadía hospitalaria.⁸⁷ La plausibilidad de los datos impidió examinar el efecto de la inmunonutrición sobre la supervivencia tras la CRQ.⁸⁷

Sobre la costo-efectividad de la inmunonutrición

Los estudios que se han reseñado sobre el probable efecto de la inmunonutrición sobre la CRQ han mostrado tendencias hacia una menor incidencia de complicaciones postquirúrgicas (infecciones incluidas) y una estadía hospitalaria acortada. Si la inmunonutrición ha de ser efectiva, el uso de las fórmulas IN se trasladaría a menores costos de tratamiento. Desafortunadamente, y hasta el momento en que se redacta esta reseña, no se cuentan con estudios exhaustivos de la costo-efectividad de la inmunonutrición en la CRQ. En este sentido, se destaca el estudio publicado por Chevrou-Séverac *et al.* (2014),⁸⁸ quienes emplearon los datos aparecidos en un meta-análisis completado por Cerantola *et al.* (2011)⁶⁶ para modelar el impacto del uso de las fórmulas IN en los costos hospitalarios de la CRQ de tumores gastrointestinales en un centro de salud de Suiza. El riesgo relativo de incidencia de complicaciones postquirúrgicas fue dependiente del momento de administración de las fórmulas IN: *Preoperatorio*: RR = 0.69 [IC 95 %: 0.58 – 0.62]; *Perioperatorio*: RR = 0.62 [IC 95 %: 0.53 – 0.73]; *Postoperatorio*: RR = 0.73 [IC 95 %: 0.35 – 0.96]; respectivamente.⁸⁸ Los costos promedio de estadía hospitalaria fueron dependientes de la incidencia de complicaciones: *Ausencia de complicaciones*: 21,511.00 euros vs.

Presencia de complicaciones: 40,889.00 euros ($\Delta = -19,378.00$ euros); respectivamente.⁸⁸ La estadía hospitalaria promedio fue también dependiente de la incidencia de complicaciones: *Ausencia de complicaciones*: 12.76 ± 7.11 días vs. *Presencia de complicaciones*: 22.92 ± 10.32 días ($\Delta = -10.16$ días). La ocurrencia de complicaciones postquirúrgicas significó 10,901.00 euros adicionales a los costos de estadía hospitalaria.⁸⁸ El uso de las fórmulas IN trajo consigo una reducción en los costos de hospitalización entre 1,638.00 – 2,488.00 euros.⁸⁸ Los autores concluyeron que los costos (percibidos por muchos como elevados) de las fórmulas IN son más que solventados con los ahorros derivados del tratamiento de un número menor de complicaciones.⁸⁸

Recomendaciones en el uso de la inmunonutrición en la citorreducción quirúrgica

Las evidencias acumuladas en décadas de investigaciones han servido para colocar a la inmunonutrición perioperatoria dentro de los procesos hospitalarios de CRQ. Por otra parte, las compañías farmacéuticas han incorporado fórmulas IN dentro de sus catálogos de productos. En consecuencia, los cuerpos de expertos y las sociedades profesionales han reaccionado a estas realidades y necesidades con guías y pautas de actuación que aconsejan a los grupos de trabajo sobre cómo incorporar la inmunonutrición dentro de los algoritmos institucionales de CRQ.

La SCCM/ASPEN^{†††} han elaborado guías que sugieren que las fórmulas IN deberían reservarse para la provisión de apoyo nutricional en los pacientes atendidos en las unidades de cuidados críticos

††† SCCM: *Society of Critical Care Medicine*. ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*.

quirúrgicos,⁸⁹ y le deja a los equipos de trabajo la iniciativa de cómo “armar” los esquemas de uso de las fórmulas IN. Por su parte, la ESPEN^{†††}, si bien reconoce que las evidencias no son suficientes como para afirmar la efectividad de la inmunonutrición perioperatoria, no obstante recomienda que los pacientes sujetos de CRQ reciban fórmulas IN antes y después de la cirugía (o por lo menos, tras el acto quirúrgico, y como parte del apoyo nutricional).⁹⁰⁻⁹² De usarse antes de la CRQ, las fórmulas IN deberían administrarse durante 5 – 7 días^{§§§}.⁹⁰⁻⁹² Sin especificar qué tipo de fórmula enteral emplear, la ESPEN propone que los sujetos de CRQ que sean encontrados en situaciones de elevado riesgo nutricional reciban terapia nutricional durante 7 – 14 días antes de la cirugía, aún si ello implica retrasar el momento de la misma.⁹⁰⁻⁹²

Mientras, la AANEP/SATI^{****} propone que las fórmulas enterales enriquecidas con fármacos nutrientes sean empleadas en los pacientes sujetos de CRQ de tumores del tracto gastrointestinal y de cabeza y cuello.⁹³ Sin embargo, la AANEP/SATI advierte que las fórmulas IN no deben usarse en pacientes que no toleren más de 700 mL.día⁻¹ de del producto.⁹³

Citorreducción quirúrgica, inmunonutrición y ERAS

La CRQ ha sufrido grandes cambios desde el advenimiento del paradigma ERAS^{††††}.⁹⁴ Propugnado en los 1990s, ERAS ha significado una reingeniería profunda de la actividad quirúrgica, y con ello, de los cuidados perioperatorios que se le brindan al

paciente. En virtud de ERAS, se promueve el abandono del ayuno en cualquiera de las etapas de la CRQ, la prehabilitación nutricional con bebidas azucaradas, la movilización precoz del enfermo en el postoperatorio inmediato, y la reanudación de la ingestión oral de alimentos tan pronto como el propio paciente lo tolere. La implementación del paradigma ERAS ha significado mayores prestaciones, a la vez que mejores experiencias perioperatorias, y una tasa disminuida de complicaciones postquirúrgicas.

Algunos expertos sugieren la integración armónica de la inmunonutrición perioperatoria dentro de los protocolos ERAS.⁹⁵ En efecto, los pacientes sujetos de CRQ podrían ser beneficiados con el consumo de fórmulas IN antes y después del acto quirúrgico, lo que se podría trasladar a una tasa mayor de éxitos terapéuticos junto con una incidencia reducida de complicaciones postquirúrgicas. Wanden-Berghe *et al.* (2016)⁹⁶ reunieron 27 estudios en una revisión sistemática + meta-análisis para evaluar la efectividad de las intervenciones nutricionales conducidas dentro de los protocolos ERAS de la CRQ de tumores colorrectales. Las intervenciones nutricionales comprendieron suplementos con carbohidratos e inmunonutrientes.⁹⁶ Los pacientes que consumieron suplementos contentivos de carbohidratos e inmunonutrientes exhibieron una recuperación más rápida de la funcionalidad intestinal, una menor tasa de complicaciones postquirúrgicas (infecciones incluidas), y un riesgo disminuido de fallecer.⁹⁶

††† ESPEN: *European Society for Critical Nutrition and Metabolism*.

§§§ La ESPEN ha anunciado la próxima revisión de las recomendaciones sobre las intervenciones nutricionales en la cirugía y, en particular, la inmunonutrición. Para más detalles: Consulte: **Weimann A, Wobith M.** ESPEN guidelines on clinical nutrition in surgery- special issues to be revisited. Eur

J Surg Oncol 2022 [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.10.002>. Fecha

**** AANEP: Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. SATI: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

†††† ERAS: *Enhanced Recovery After Surgery* (en español: Recuperación Ampliada después de la Cirugía).

CONCLUSIONES

Los beneficios de la inmunonutrición en la CRQ han sido demostrados a través de la reducción en la incidencia de las complicaciones post-operatorias (notablemente las infecciones locales y sistémicas) y el acortamiento de la duración de la estadía hospitalaria. La inmunonutrición podría resultar en costos disminuidos de la atención de salud. Los beneficios de la inmunonutrición podrían realizarse con la administración postoperatoria de las fórmulas contentivas de inmunonutrientes.

Limitaciones de la presente revisión narrativa

Muchos cuestionan la validez de las evidencias empleadas para la elaboración de recomendaciones sobre el uso de la inmunonutrición en la CRQ ante las fallas metodológicas constatadas en los sucesivos meta-análisis, y se resienten del papel de la industria farmacéutica en el diseño, conducción e interpretación de los resultados de los ensayos clínicos.⁹⁷ Probst *et al.* (2017)⁹⁸ concluyeron una revisión temática + meta-análisis de 83 ensayos clínicos con 7,116 pacientes para investigar la efectividad de la inmunonutrición en la CRQ de tumores gastrointestinales abdominales.⁹⁸ La mortalidad *por-todas-las-causas* no fue intervenida por el uso de fórmulas IN.⁹⁸ Por otro lado, el impacto de la inmunonutrición sobre la incidencia de las complicaciones postquirúrgicas y la estadía hospitalaria fue oscurecido por el sesgo incurrido en la selección de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis.⁹⁸ Los ensayos financiados por las compañías farmacéuticas mostraron las mejores respuestas terapéuticas, mientras que los conducidos de forma independiente no demostraron beneficio alguno de la inmunonutrición.⁹⁸

Sobre las fallas de la inmunonutrición

Si bien el concepto encerrado dentro de la inmunonutrición es muy atractivo (la manipulación del sistema inmune con nutrientes conocidos para inducir una mejor respuesta a la CRQ), lo cierto es que se han publicado los resultados de ensayos en los que el uso de fórmulas IN produjo el efecto totalmente contrario, y los enfermos tratados mostraron las mayores tasas de mortalidad. Los ensayos REDOXs,⁹⁹ META-PLUS,¹⁰⁰ y SIGNET¹⁰¹ fueron los más publicitados. Los análisis *post-hoc* revelaron que un número significativo de los enfermos tenían concentraciones séricas preservadas de glutamina, y que las cantidades infundidas de los inmunonutrientes fueron tóxicas para un organismo en falla orgánica. Los (desastrosos) resultados de tales ensayos dañaron irremisiblemente el paradigma de la inmunonutrición.¹⁰²⁻¹⁰³

EPÍLOGO

Se ha constatado un interés revitalizado en el uso de la inmunonutrición en la CRQ después de que Slim *et al.* (2022)¹⁰⁴ publicaron una revisión-sombrilla (léase también una revisión de revisiones) con 20 meta-análisis de 133 ensayos clínicos que examinaron el uso de las fórmulas IN en pacientes diagnosticados con tumores de vías digestivas, páncreas e hígado. El efecto de las fórmulas IN fue contrastado con la ingestión de alimentos y/o la administración de fórmulas enterales genéricas isoérgicas e isonitrogenadas como fuente de energía y proteínas.¹⁰⁴ El uso de las fórmulas IN fue independiente del momento de administración, y se asoció con una reducción en la incidencia de infecciones postquirúrgicas.¹⁰⁴ La reducción en la incidencia de infecciones postquirúrgicas pudiera trasladarse a estadías hospitalarias acortadas y menores costos de hospitalización.¹⁰⁴ De acuerdo con los

autores, todavía quedarían cuestiones a resolver en el uso de la inmunonutrición en la CRQ, como el tiempo óptimo de uso de las fórmulas IN en el apoyo nutricional.¹⁰⁴

Tras la aparición de la revisión-sombrilla, Kavalukas & McClave (2023)¹⁰⁵ apuntaron que los máximos beneficios de la inmunonutrición se observaron en los ensayos clínicos completados en instituciones de Europa, cuando las formulas IN se usaron durante todo el tránsito del paciente por los distintos estadios de la CRQ, y cuando se emplearon formulas que contenían al menos 3 inmunonutrientes.¹⁰⁵

Futuras extensiones

Los protocolos ERAS dominan hoy la CRQ.⁹⁵ Muchos autores han visto en el ERAS la posibilidad de la integración armónica del uso de las fórmulas IN para un mejor tránsito del paciente por la CRQ. En una futura revisión narrativa se deben documentar los resultados de la inmunonutrición perioperatoria en la CRQ conducida de acuerdo con el paradigma ERAS. Asimismo, la inmunonutrición también se ha empleado como intervención nutricional en la quimioterapia (QTP) citorreductora,¹⁰⁶ y este desarrollo ameritaría la redacción de una revisión narrativa que examine los resultados del uso de fórmulas IN durante la administración de ciclos quimioterápicos con fines curativos.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda prestada en la preparación de esta publicación.

SUMMARY

Rationale: Surgical cytoreduction (SCR) is very often the primary choice for treatment tumor lesions. SCR is adopted in order to provide the patient with the possibility of a

prolonged (≥ 5 years), free-of-symptoms survival. In many occasions SCR is considered in patients affected with malnutrition and immunodepression (if not immunosuppression). Immunonutrition (IN) has been promoted as a dual intervention supporting the nutritional status of the subject as well as habilitating the immune system for a better response to surgical trauma. **Objective:** To assess the state of the art of IN in SCR. **Methods:** For the ends and objectives of the present narrative review +100 articles of varying type distributed among original contributions, theme reviews, and brief communications, on the place of IN in SCR, nutrients used for IN purposes, experiences accumulated with the use of IN in the SCR of tumors of varying location, and indications for implementing and conducting perioperative IN schemes, were identified and retrieved by means of adequate keywords. **Results:** A wealth of evidences has been accumulated over the years on the effectiveness of IN in SCR. IN has resulted in the reduction of the incidence of post-operative complications and the shortening of hospital stay. Costs incurred in the use of IN enteral formulas have been compensated with savings resulting from a better hospital management. Effectiveness of IN is critically dependent upon early restart of nutritional support, habilitation of an enteral route safe for infusing IN formulas, and the amount (≥ 60 % of the daily requirements of energy) of the infused volumes. Adoption of ERAS protocols for enhanced post-surgical rehabilitation means an opportunity for expanding IN as therapeutic tool for nutritional support. **Conclusions:** IN is a cost-effective intervention in SCR. Medical care teams should include IN in assistance protocols in order to realize its implicit benefits, and thus to contribute to a free-of-complications perioperative transit and a fast recovery, rehabilitation and family, social and working reinsertion of the patient. **Vásconez García AE.** *On immunonutrition in surgical*

cytoreduction. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):161-189. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Tumor cytoreduction / Immunity / Immunonutrition / Malnutrition / Nutritional support.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Liu B, Zhou H, Tan L, Siu KTH, Guan XY. Exploring treatment options in cancer: Tumor treatment strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):175. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41392-024-01856-7>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Sonkin D, Thomas A, Teicher BA. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genetics* 2024;286-287:18-24. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.cancergen.2024.06.002>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Andras D, Lazar AM, Crețoiu D, Berghea F, Georgescu DE, Grigorean V, Iacoban SR, Mastalier B. Analyzing postoperative complications in colorectal cancer surgery: A systematic review enhanced by artificial intelligence. *Front Surg* 2024;11:1452223. Disponible en: <http://doi:10.3389/fsurg.2024.1452223>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Heesen P, Elyes M, Domanski J, Schelling G, Könneker S, Fuchs B; for the Swiss Sarcoma Network. Exploring risk factors for predicting 30-day postoperative morbidity in musculoskeletal tumor surgery. *J Clin Med* 2024;13(9):2681. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm13092681>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Reed WT, Jiang R, Ohnuma T, Kahmke RR, Pyati S, Krishnamoorthy V; *et al.* Malnutrition and adverse outcomes after surgery for head and neck cancer. *JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surg* 2024;150(1):14-21.
- Nasser S, Bilir E, Derin X, Richter R, Grabowski JP, Ali P; *et al.* Pre-operative malnutrition in patients with ovarian cancer: What are the clinical implications? Results of a prospective study. *Cancers [Basel]* 2024;16(3):622. Disponible en: <http://doi:10.3390/cancers16030622>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Arends J. Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2024;50(5):107074. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ejso.2023.107074>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Song C, Shi H. Diagnosis of malnutrition in cancer patients. *Cancer Biol Med* 2024;20(12):963-6. Disponible en: <http://doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0473>. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Yi HC, Hong BZ. High Prevalence of malnutrition and associated factors in newly diagnosed upper gastrointestinal cancer patients: A cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Care* 2024;9:267-75.
- Pradeep R, Deora K, Danca E, Young T, Mott K, Chezik A; *et al.* Unveiling the impact: Exploring malnutrition rates in patients with cancer and its association with anticancer treatments. *J Clin Oncol* 2024;42(23 Suppl):0-0. Disponible en: http://doi:10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.189. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2024.
- Camilleri GM, Delrieu L, Bouleuc C, Pierga JY, Cottu P, Berger F; *et al.* Prevalence and survival implications of malnutrition and sarcopenia in metastatic breast cancer: A longitudinal analysis. *Clin Nutr* 2024;43:1710-8.

12. Fuchs Tarlovsky V, Castillo Pineda JC, Rodríguez Veintimilla D, Calvo Higuera I, Grijalva Guerrero P; *et al.* Cancer-related malnutrition: Epidemiological results from the Latin American Study of Malnutrition in the Oncology Practice. *Nutrition Cancer* 2021;2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2014902>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
13. Rodríguez Veintimilla D, para el Grupo Ecuatoriano de Estudio de la Desnutrición Hospitalaria. Sobre la desnutrición asociada a las enfermedades oncohematológicas en las instituciones de salud del Ecuador. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2025;2025 [Aceptado para publicación].
14. Goins EC, Weber JM, Truong T, Moss HA, Previs RA, Davidson BA, Havrilesky LJ. Malnutrition as a risk factor for post-operative morbidity in gynecologic cancer: Analysis using a national surgical outcomes database. *Gynecol Oncol* 2022;165: 309-16.
15. Zhang L, Wang S, Gao X, Gao T, Huang L, Lian B; *et al.* Poor pre-operative nutritional status is a risk factor of post-operative infections in patients with gastrointestinal cancer- A multicenter prospective cohort study. *Front Nutr* 2022;9:850063. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2022.850063>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
16. Moreno-Carmona MR, Serra-Prat M, Riera SA, Estrada O, Ferro T, Querol R. Effect of frailty on postoperative complications, mortality, and survival in older patients with non-metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2024;15(2): 101639. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jgo.2023.101639>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
17. Mima K, Miyanari N, Morito A, Yumoto S, Matsumoto T, Kosumi K; *et al.* Frailty is an independent risk factor for recurrence and mortality following curative resection of stage I–III colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2020;4: 405-12.
18. Maeng D, Hoffman RL, Sun V, Sticca RP, Krouse RS. Post-surgical acute care utilization and cost of care among cancer survivors with an ostomy: Findings from three large hospital systems in the United States. *J Cancer Policy* 2025;43:100534. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jcpo.2024.100534>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
19. Sulo S, Brunton C, Drawert S, Watson G, Hegazi R, Bastasch M. Increased emergency department utilization and costs for Medicare cancer patients with malnutrition diagnoses. *J Nutr Health Aging* 2022;26:786-91.
20. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(4):393-401. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1365-277X.2010.01058.x>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
21. GlobalSurg Collaborative and NIHR Global Health Unit on Global Surgery. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: An international, multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Global Health* 2023;11(3): e341-e349. Disponible en: [http://doi:10.1016/S2214-109X\(22\)00550-2](http://doi:10.1016/S2214-109X(22)00550-2). Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.

22. Matsui R, Rifu K, Watanabe J, Inaki N, Fukunaga T; *et al.* Current status of the association between malnutrition defined by the GLIM criteria and postoperative outcomes in gastrointestinal surgery for cancer: A narrative review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:1635-43 (2023). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04175-y>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
23. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: An analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J* 2015;14:91. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12937-015-0081-5>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
24. Thomas MN, Kufeldt J, Kisser U, Hornung HM, Hoffmann J, Andraschko M; *et al.* Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system. *Nutrition* 2016;32:249-54.
25. Sasaki M, Miyoshi N, Fujino S, Ogino T, Takahashi H, Uemura M; *et al.* The Geriatric Nutritional Risk Index predicts postoperative complications and prognosis in elderly patients with colorectal cancer after curative surgery. *Sci Rep* 2020;10:10744. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67285-y>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
26. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: A systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24:469-80.
27. Reece L, Hogan S, Allman-Farinelli M, Carey S. Oral nutrition interventions in patients undergoing gastrointestinal surgery for cancer: A systematic literature review. *Support Care Cancer* 2020;28:5673-91.
28. Deftereos I, Kiss N, Isenring E, Carter VM, Yeung JM. A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status and treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:1423-34.
29. Qin X, Sun J, Liu M, Zhang L, Yin Q, Chen S. (2024). The effects of oral nutritional supplements interventions on nutritional status in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review. *Int J Nursing Pract* 2024;30(3):e13226. Disponible en: <http://doi:10.1111/ijn.13226>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
30. Leis C, Arthur AE, Chen X, Greene MW, Frugé AD. Systematic review of nutrition interventions to improve short term outcomes in head and neck cancer patients. *Cancers [Basel]* 2023;15(3):822. Disponible en: <http://doi:10.3390/cancers15030822>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
31. Pu H, Heighes PT, Simpson F, Wang Y, Liang Z, Wischmeyer P; *et al.* Early oral protein-containing diets following elective lower gastrointestinal tract surgery in adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Perioper Med* 2021;10:10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13741-021-00179-3>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
32. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436-44.
33. Lee YH, Tsai KW, Lu KC, Shih LJ, Hu WC. Cancer as a dysfunctional immune disorder: Pro-tumor TH1-like immune response and anti-tumor TH α β immune response based on the complete updated framework of host immunological pathways. *Biomedicines* 2022;10:2497.

- Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102497>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
34. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(8):a028662. Disponible en: <http://doi:10.1101/cshperspect.a028662>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
35. Lee M, Rhee I. Cytokine signaling in tumor progression. *Immune Netw* 2017;17(4):214-27. Disponible en: <http://doi:10.4110/in.2017.17.4.214>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
36. Garo LP, Gopal M. Role of cytokines in tumor immunity and immune tolerance to cancer. En: *Cancer immunology* [Editor: Rezaei N]. Springer. Champaign [Illinois]: 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-30845-2_13. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
37. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1808. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms18081808>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
38. Restifo NP, Kawakami Y, Marincola F, Shamamian P, Taggarse A, Esquivel F, Rosenberg SA. Molecular mechanisms used by tumors to escape immune recognition: immunogenetherapy and the cell biology of major histocompatibility complex class I. *J Immunother* 1993;14:182-90.
39. Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:3-10.
40. Nurieva R, Wang J, Sahoo A. T-cell tolerance in cancer. *Immunotherapy* 2013;5:513-31.
41. Marshall EA, Ng KW, Kung SH, Conway EM, Martinez VD, Halvorsen EC; *et al.* Emerging roles of T helper 17 and regulatory T cells in lung cancer progression and metastasis. *Molecular Cancer* 2016;15:1-15.
42. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Molecular Cancer* 2020;19:1-26.
43. Murphy TL, Murphy KM. Dendritic cells in cancer immunology. *Cell Mol Immunol* 2022;19(1):3-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00741-5>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2024.
44. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J* 2012;33:829-37.
45. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadbail AR, Joshi V. Nitric oxide and cancer: A review. *World J Surg Oncol* 2013;11:118. Disponible en: <http://doi:10.1186/1477-7819-11-118>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
46. Baazim H, Antonio-Herrera L, Bergthaler A. The interplay of immunology and cachexia in infection and cancer. *Nat Rev Immunol* 2022;22(5):309-21. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41577-021-00624-w>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
47. Zhang L, Bonomi PD. Immune system disorder and cancer-associated cachexia. *Cancers* 2024;16:1709. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16091709>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
48. Pierre JF, Busch RA, Kudsk KA. The gastrointestinal immune system: Implications for the surgical patient. *Curr Probl Surg* 2016;53(1):11-47. Disponible en: <http://doi:10.1067/j.cpsurg.2015.10.005>.

- Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
49. Wang Q, Li D, Sun J, Yan J, Wang Y, Yang J, Zhang F. Gut microbiota and cancer-associated malnutrition. *Precision Nutrition* 2023;2(1):e00033. Disponible en: <http://doi:10.1097/PN9.000000000000033>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 50. Calder PC. Immunonutrition. *Brit Med J* 2003;327:117-8.
 51. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Brit J Nutr* 2007; 98(Suppl 1): S133-S139.
 52. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: A summary of a decade of research. *World J Surg* 2014;38: 803-12.
 53. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A. Immunonutrition: Methodology and applications. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2015;31:145-54.
 54. Zhu X, Pribis JP, Rodriguez PC, Morris Jr SM, Vodovotz Y, Biliar TR, Ochoa JB. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann Surg* 2014;259:171-8.
 55. Popovich PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007;137(6 Suppl): S1681-S1686.
 56. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J; *et al.* Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino acids* 2009;37: 153-68.
 57. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J* 2011;52(6):892-7. Disponible en: <http://doi:10.3349/ymj.2011.52.6.892>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 58. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5028. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms20205028>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 59. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(5 Suppl):66S-72S. Disponible en: <http://doi:10.1177/0148607113494406>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 60. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hang TL. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30:1592-604.
 61. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: A systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:378-86. Disponible en: <http://doi:10.1177/0148607110362692>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 62. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: A systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212 (3):385-99, 399.e1. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.10.016>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
 63. Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, Madsen MT, Gögenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open* 2020;4:764-75.

64. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P; *et al.* Immunonutrition vs standard nutrition for cancer patients: A systematic review and meta-Analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(5): 742-67. Disponible en: <http://doi:10.1002/jpen.1736>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
65. Matsui R, Sagawa M, Sano A, Sakai M, Hiraoka S-I, Tabei I. Impact of perioperative immunonutrition on postoperative outcomes for patients undergoing head and neck or gastrointestinal cancer surgeries. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2024;279:419-28. Disponible en: <http://doi:10.1097/SLA.00000000000006116>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
66. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Brit J Surg* 2011;98:37-48.
67. Bozzetti F. Comment on: Immunonutrition in gastrointestinal surgery (*Brit J Surg* 2011;98:37-48). *Brit J Surg* 2011;98:49.
68. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255:1060-8.
69. 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:e87-e95.
70. Osland E, Hossain B, Khan S, Memon Muhammed A. 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;38:53-69.
71. Hegazi RA, Husted DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg* 2014;219(5):1078-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.016>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
72. Song GM, Tian X, Zhang L, Ou Y-X, Yi I-J, Shuai T; *et al.* 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. Disponible en: <http://doi:10.1097/MD.00000000000001311>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
73. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M; *et al.* Effect of perioperative nutritional supplementation on postoperative complications –Systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2019;23:1682-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04173-5>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
74. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: A multiple-treatments meta-analysis. *Ann Surg* 2015;261:662-9.
75. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016;29:137-50.
76. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z; *et al.* Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Medicine* 2015;94(31): e1311. Disponible en: <http://DOI:10.1097/MD.0000000000001311>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
77. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E; *et al.* Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2020;38:28-42.
78. 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;33:273-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2958-6>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
79. Yang FA, Chen YC, Tiong C. Immunonutrition in patients with pancreatic cancer undergoing surgical intervention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020;12(9):2798. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu12092798>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
80. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, Kind S, Roetzer I. Nutritional interventions in pancreatic cancer: A systematic review. *Cancers* 2022;14(9): 2212. Disponible en: <http://doi:10.3390/cancers14092212>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
81. Fan Y, Li N, Zhang J, Fu Q, Qiu Y, Chen Y. The effect of immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23:351. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10820-7>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
82. Stableforth D, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:103-10.
83. Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database System Rev* 2018;8:CD010954. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD010954.pub2>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
84. Alama SM, Michela C, Robertson H, Camargo JT, Linares B, Holzbeierlein J, Hamilton-Reeves JM. Optimizing nutritional status in patients undergoing radical cystectomy: A systematic scoping review. *Bladder Cancer* 2021;7:449-61. Disponible en: <http://doi:10.3233/BLC-200428>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
85. Obermair A, Simunovic M, Lisenring E, Monika JM. Nutrition interventions in patients with gynecological cancers requiring surgery. *Gynecol Oncol* 2017; 145(1):192-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.028>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
86. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, Raoul P, Scaletta G, Quagliozzi L; *et al.* Nutritional interventions to improve clinical outcomes in ovarian cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients* 2019;11(6): 1404. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu11061404>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
87. Ho CY, Yusof BNM, Majid HA, Daud ZAM. Effect of perioperative immunonutrition intervention among gynecological cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2024;64:168-76.

88. Chevrou-Séverac H, Pinget C, Cerantola Y, Demartines N, Wasserfallen JB, Schäfer M. Cost-effectiveness analysis of immune-modulating nutritional support for gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr ESPEN* 2014;33(4):649-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.001>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
89. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C; *et al.*; for the Society of Critical Care Medicine and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
90. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S; *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
91. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S; *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2021;40:4745-4761. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
92. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M; *et al.* ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42: 1671-89.
93. Martinuzzi A. Estudio comparativo entre las guías AANEP-SATI (2016) y las guías ASPEN-SCC (2016). *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(1 Supl 1):S71-S82.
94. Sociedad Cubana de Nutrición Clínica y Metabolismo. Sobre las sinergias entre la Cirugía, la Anestesiología y la Nutrición [Editor: Santana Porbén S]. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30(2 Supl 1): S1-S162.
95. Thiele R, Friedman J. Enhanced recovery after surgery (ERAS) and immunonutrition: An evidence-based approach. *Pract Gastroenterol* 2020;25: 24-37.
96. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, Arroyo-Sebastián A, Cheikh-Moussa K, Moya-Forcen P. Effects of a nutritional intervention in a fast-track program for a colorectal cancer surgery: Systematic review. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2016;33:983-1000.
97. Osland E, Memon B, Memon MA. Pharmaconutrition administration on outcomes of elective oncological surgery for gastrointestinal malignancies: Is timing everything? -A review of published meta-analyses until the end of 2016. *Translat Gastroenterol Hepatol* 2018;3:52. Disponible en: <http://doi:10.210237/tgh.2018.07.12>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
98. Probst P, Ohmann S, Klaiber U, Hüttner FJ, Billeter AT, Ulrich A; *et al.* Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Brit J Surg* 2017;104: 1594-608.
99. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M; *et al.*; for the Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: A post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:401-9.

100. Hofman Z, Swinkels S, van Zanten AR. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: Meta-Plus trial post-hoc safety analys. *Ann Intensive Care* 2016;6: 1-12.
101. Andrews PJ, Avenell A; for the SIGNET Trial Group. Results of the SIGNET Trial- A randomised controlled trial of glutamine and/or selenium supplemented parenteral nutrition in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2010;60 (OCE2):E170. Disponible en: <http://doi:10.1017/S0029665109993661>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
102. Bertolini G, Luciani D, Biolo G. Immunonutrition in septic patients: A philosophical view of the current situation. *Clin Nutr* 2007;26:25-9.
103. van Zanten AR, Hofman Z, Heyland DK. Consequences of the REDOXS and METAPLUS trials: The end of an era of glutamine and antioxidant supplementation for critically ill patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39: 890-2.
104. Slim K, Badon F, Vacheron CH, Ocean BV, Dziri C, Chambrier C. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2022;48:99-108. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.015>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
105. Kavalukas S, McClave SA. Immunonutrition vs standard nutrition for patients with cancer. *Nutr Clin Pract* 2023;38(4):924-31. Disponible en: <http://doi:10.1002/ncp.10963>. Fecha de última visita: 15 de Marzo del 2024.
106. Miller LJ, Douglas C, McCullough FS, Stanworth SJ, Calder PC. Impact of enteral immunonutrition on infectious complications and immune and inflammatory markers in cancer patients undergoing chemotherapy: A systematic review of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2022;41:2135-46.