



Cómo citar este artículo

Ruosi, P. (2023). Inmunonutrición para pacientes sometidos a cirugía efectiva de cáncer de cabeza y cuello vs nutrición enteral estándar. *MLS Health & Nutrition Research*, 2(1), 4-21

**INMUNONUTRICIÓN PARA PACIENTES SOMETIDOS A
CIRUGÍA ELECTIVA DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO VS
NUTRICIÓN ENTERAL ESTÁNDAR**

Paola Ruosi

Universidad Europea del Atlántico, Santander
paolaruosi@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4692-5880>

Resumen. La finalidad de esta revisión bibliográfica ha sido examinar la evidencia científica más reciente sobre el efecto y los reales beneficios, en la recuperación postoperatoria, de la inmunonutrición enteral respecto a las fórmulas estándar, en pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello, sometidos a cirugía electiva. Las principales fuentes bibliográficas de elevado impacto científico, se han rescatado a partir de bases de datos como Medline, PubMed, Biblioteca Cochrane, Elsevier, Scielo y principales sociedades médicas oncológicas como: SEOM, NIH y guías clínicas como ESPEN. Existe una gran heterogeneidad entre los resultados examinados de las diferentes revisiones y metaanálisis, sobre el efecto de la inmunonutrición en las complicaciones postoperatorias. En general, los hallazgos indican un beneficio en el uso de la inmunonutrición, sin embargo, para el cáncer de cabeza y cuello se basan en evidencia de calidad deficiente por numerosas limitaciones, por lo que la comunidad científica no ha encontrado todavía un consenso común. Una investigación más prolífica podría confirmar tales resultados con mayores beneficios para la supervivencia del paciente y, consecuentemente, una menor estancia hospitalaria, que gravaría menos en los costes del sistema sanitario.

Palabras clave: Cáncer de cabeza y cuello, inmunonutrición enteral en el cáncer, *arginina*, *ácidos grasos ω -3*.

**IMMUNONUTRITION FOR PATIENTS UNDERGOING
ELECTIVE SURGERY FOR HEAD AND NECK CANCER VS
STANDARD ENTERAL NUTRITION**

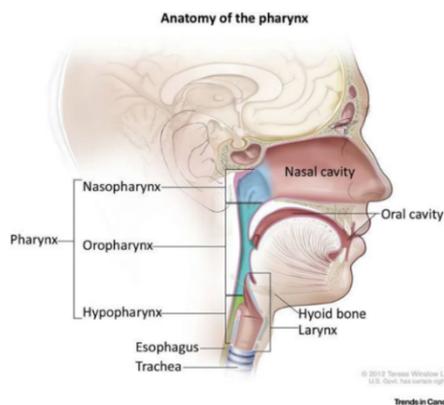
Abstract. The purpose of this literature review was to examine the most recent scientific evidence on the effect and real benefits, in postoperative recovery, of enteral immunonutrition vs. standard formulas in the postoperative period in patients with head and neck cancer undergoing elective surgery. The main bibliographical sources, of high scientific impact, have been retrieved from databases such as Medline (PubMed), Cochrane Library, Elsevier, Scielo and main oncological medical societies such as SEOM, NIH
MLS Health & Nutrition Research

and clinical guides as ESPEN. There is a great heterogeneity between the results examined from the different reviews and meta-analyses, on the effect of immunonutrition on postoperative complications. In general, the findings indicate a benefit in the use of immunonutrition, however, for head and neck cancer they are based on poor quality evidence due to numerous limitations, so the scientific community has not yet found a consensus common. A more prolific investigation could confirm such results with greater benefits, for patient survival and, consequently, a shorter hospital stay, which would consequently entail less in the costs of the health system.

Keywords: Head and neck cancer, enteral immunonutrition in cancer, *arginine*, *ω -3, fatty acids*.

Introducción

El carcinoma de las células escamosas de cabeza y cuello [CECyC] es el 6º cáncer más común en el mundo. Se presenta muy heterogéneo por la multiplicidad de sitios y tejidos implicados, tales como las células epiteliales de orofaringe, laringe/hipofaringe, cavidad nasal, glándulas y del tracto aerodigestivo superior (Fig 1). Presenta una incidencia muy elevada, es letal, agresivo, recidiva con metástasis, presenta una elevada morbimortalidad por complicaciones postoperatorias y es responsable del 1-2 %, aproximadamente, de todas las muertes por cáncer⁽¹⁻⁴⁾.



No obstante, los avances tecnológicos en los últimos 50 años, tanto en los tratamientos específicos como en las técnicas quirúrgicas, su tasa de supervivencia general se mantiene constante alrededor del 63-66%.

Sus factores de riesgo son tabaco, alcohol y el virus del *Papiloma Humano* (VPH). Su prevalencia es mayor en el sexo masculino, específicamente en España es de 10:1 para el varón, aunque en los últimos años, debido al aumento del hábito tabáquico y alcohólico en la mujer este cociente se está viendo modificado⁽⁵⁾.

Figura 1. Localización del cáncer de cabeza y cuello. Horton JD 2019⁽⁴⁾

Durante el desarrollo y la evolución del CECyC, el sistema inmunitario tiene un papel fundamental, mediante la acción sinérgica de una respuesta innata y una adaptativa. La exposición a las células tumorales incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias, las interleuquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) y de citoquinas antiinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-10), estas últimas pueden verse afectadas por un estado nutricional deficiente, como es común en el paciente oncológico o por la neoplasia. Esta condición tiene como consecuencia una supresión del sistema inmunitario, por una variación de las células inmunocompetentes, por una desregulación en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y por una consecuente intensificación del estado inflamatorio. La alteración en la respuesta antitumoral permite, por lo tanto, el libre desarrollo de la neoplasia.^(6, 7)

El conjunto de la misma neoplasia y de sus tratamientos específicos, consistentes en la quimio-radioterapia (QRT) y cirugía, tiene en el organismo un efecto sinérgico devastador, que determina un estado tóxico con efectos secundarios importantes en la integridad de los tejidos locales. El daño microvascular consecuente a la radioterapia produce hipoxia tisular, junto a una fibrosis, como resultado de un proceso reparativo por alteración de los fibroblastos. Estos factores predisponen al paciente a infecciones y complicaciones locales de la herida, aparición de fístulas y alterada cicatrización, además de infecciones y complicaciones generales (urinarias, respiratorias). Con un mecanismo en cascada el cuadro clínico se presenta crítico por las numerosas complicaciones postoperatorias que conducen a elevada morbimortalidad (Fig. 2).⁽⁸⁾

La investigación científica actual está dirigida hacia el empleo en el soporte nutricional de fórmulas enterales inmunomoduladoras (INM) enriquecidas con *arginina*, *ácidos grasos ω-3*, nucleótidos etc. Estos inmunonutrientes, con acción tanto nutritiva como farmacológica, modulando la respuesta inflamatoria/inmunitaria podrían prevenir la aparición de complicaciones en el paciente quirúrgico y representar una nueva estrategia, más eficaz que la fórmula polimérica estándar normo o hipercalórica y normo o hiperproteica, para contener la neoplasia y mejorar la calidad de vida⁽¹²⁻¹⁵⁾ (Tabla 1).

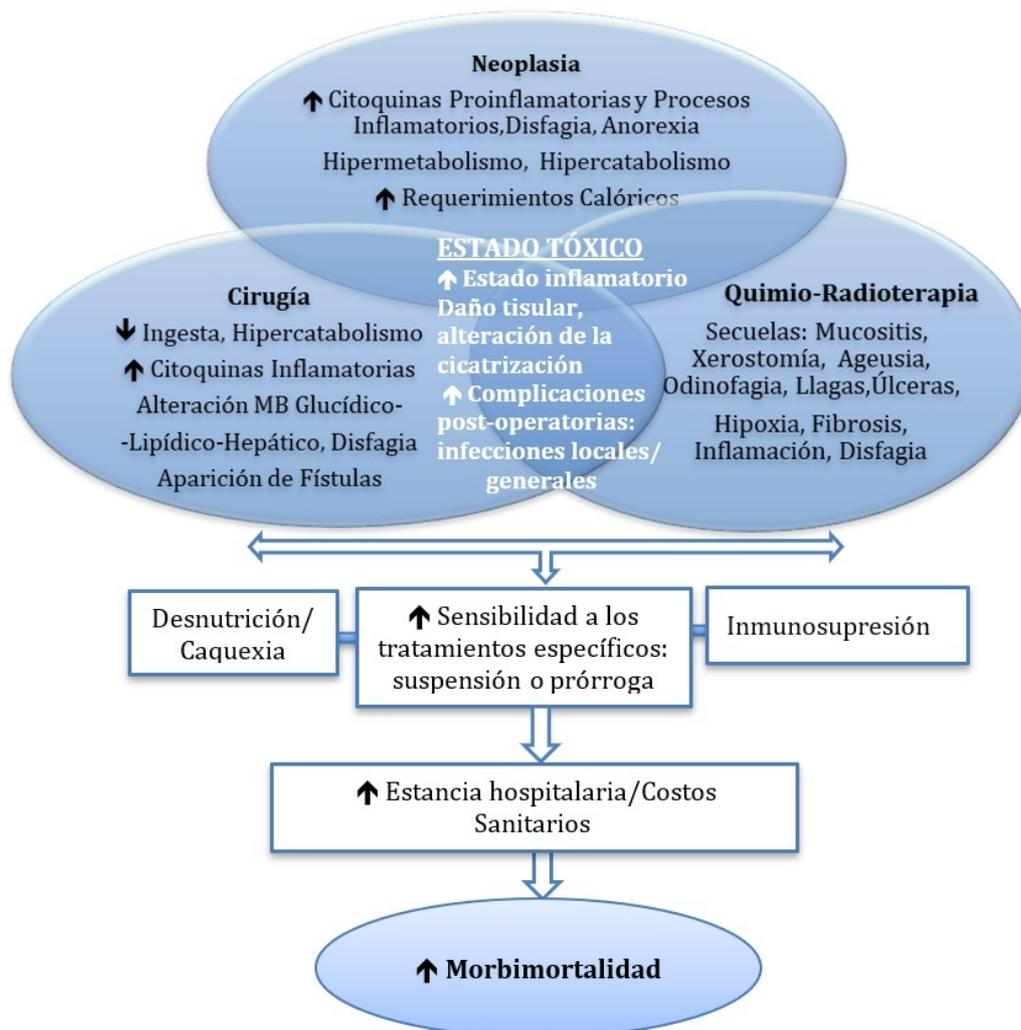


Figura 2. Efecto sinérgico entre neoplasia, quimioradioterapia (QRT) y cirugía^(3, 5-11, 16-20, 21-24).

El efecto de estos inmunonutrientes es coadyuvante: en la disminución de la esclerosis del tejido, suprimiendo la deposición excesiva de colágeno y en la mejora de la cicatrización de la herida; en la disminución de la inflamación y riesgo de infección; en la reducción de esofagitis, diarrea y pérdida de peso relacionadas con efecto tóxico; en la reducción de la incidencia, gravedad y aparición de mucositis durante la quimioterapia, en la mejora del peso, masa corporal magra y grasa en las neoplasias ^(3, 5-11, 16-20, 21-24). Es notorio que la optimización nutricional representa el cumplimiento del tratamiento, la mejora de los resultados clínicos y la rehabilitación del paciente ^(12,15).

Tabla 1. *Farmaconutrientes más empleados y su acción*

Inmunonutrientes	Principales mecanismos de acción
Glutamina	Mejora la respuesta de linfocitos T, la función de linfocitos B y macrófagos. Mejora la función de la mucosa intestinal. Disminuye la tasa de infecciones. Disminuye la estancia hospitalaria.
Arginina	Incrementa la respuesta de linfocitos T. Incrementa niveles de citoquinas en sangre. Incrementa secreción de insulina, prolactina y glucagón.
Ácidos grasos ω-3	Incrementa niveles circulantes de Ig y de INF- γ . Mejora la función de neutrófilos. Aumenta el porcentaje de linfocitos T helper
Nucleótidos	Promueven síntesis de DNA y RNA Mejora la actividad de macrófagos y la función linfocitaria.

Adaptada de *Gómez Candela C et al. (2021)* ⁽²⁵⁾

Sobre los posibles efectos benéficos de la inmunonutrición en las patologías oncológicas se investiga desde hace 30 años. No obstante, es a partir del año 2000 cuando se ha intensificado la actividad investigativa. *Gianotti et al. (2002)* ⁽²⁶⁾ fueron unos de los pioneros, con un ensayo clínico aleatorizado en el que evaluaron el efecto de la INM pre- y perioperatoria en comparación con el grupo de control con la fórmula tradicional en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal. Observaron una menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y una menor estancia hospitalaria (EMH) en los dos grupos con administración.

Además de determinar los beneficios clínicos, uno de los puntos cruciales de las investigaciones, es definir cuál es la dosis, la duración ideal y el momento más efectivo de la administración de inmunonutrientes (INM) pre, post o peri-operatoria.

Otro factor determinante, para conocer la real eficacia de cada uno de los inmunonutrientes, es examinarlos de forma aislada, porque en una combinación de

ingredientes, como se encuentran en las más comunes fórmulas comerciales, lo que se observa es un efecto sinérgico ⁽¹⁴⁾.

Mueller et al. (2019) ⁽²⁷⁾ y *Aeberhard C et al.* (2018) ⁽²⁸⁾ observaron, en dos estudios muy similares, menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y como consecuencia una fuerte reducción de la estancia hospitalaria media (EMH), que en realidad pareció muy excesiva en correlación con el dato precedente, en el subgrupo de intervención con INM preoperatoria, radioterapia previa y cirugía extensa.

Efectos benéficos de la INM, tanto administrada pre- como perioperatoriamente fueron confirmados en el más actual de los metaanálisis con 24 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que publicaron *Buzquurz F et al.* (2020) ⁽²⁹⁾, se observó una intensa reducción de las infecciones generales y de la herida, sin embargo, ningún impacto, en cambio, en la mortalidad. A través de una administración postoperatoria de INM y para comprender mejor el efecto, *Casas-Rodera P. et al.* (2008) ⁽³⁰⁾ compararon dos fórmulas diferentes de INM, en dos grupos, una con arginina aislada, otra con la tríade *arginina, ω-3*, nucleótidos y en el grupo de control la fórmula estándar. No se observaron grandes diferencias significativas ni beneficios clínicos entre los dos grupos de intervención con INM.

Una reducción de 3,5 días de la estancia hospitalaria se encontró como resultado de una administración de INM postoperatoria, en la revisión sistemática de *Stableforth WD et al.* (2009) ⁽³¹⁾. Disminución que, efectivamente, no quedó muy clara porque no estaba asociada a ningún otro beneficio clínico.

Vidal-Casariago A. et al. (2014) ⁽³²⁾ confirmaron en una revisión sistemática-metaanálisis, no obstante, las numerosas limitaciones relativas a los ensayos, el efecto benéfico de una INM tanto peri como sólo postoperatoria, asociándola a una reducción significativa de aparición de fistulas y de la estancia hospitalaria.

De idéntica opinión que *Casas-Rodera P et al.* (2008) ⁽³⁰⁾, *Barajas-Galindo DE et al.* (2020) ⁽²¹⁾ quienes, en un estudio observacional retrospectivo, no confirmaron efectos benéficos de una INM postoperatoria a pacientes desnutridos, más bien relacionaban la aparición de fístulas con el grado de desnutrición del paciente.

Los primeros autores que evaluaron la suplementación perioperatoria de INM, fueron en el *Synderman CH et al.* (1999) ⁽³³⁾ administrando una dosis elevada de *arginina* respecto a todas las demás investigaciones (18,7g de *arginina* 5 días antes, y 12,5g, 8 días después de la intervención). En un ensayo de alta calidad metodológica observaron la reducción de las infecciones, sin embargo, no señalaron ningún impacto en la reducción de la estancia hospitalaria.

Felekis D et al. (2010) ⁽³⁴⁾, como otros autores precedentes, sucesivamente a una intervención con INM perioperatoria, observaron la reducción significativa de las complicaciones postoperatorias exclusivamente en el subgrupo de normo-nutridos. Resultados respaldados por *Turnock A. et al.* (2013) ⁽⁷⁾ unos años después.

Howes N et al. (2018) ⁽³⁵⁾, publicaron una revisión sistemática, recogida en la base de datos *Cochrane*, de 19 ECA, comparando INM peri y postoperatoria. A pesar del número tan elevado de participantes, 1099 en total, el tamaño de muestra era muy limitado, variando entre 8 y 209 sujetos. En este caso, no se encontraron pruebas significativas de que la inmunonutrición tuviera algún efecto real sobre la infección de la herida, complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria, mortalidad, etc.

El objetivo principal de esta revisión fue analizar la evidencia científica sobre la validez, la efectividad y el beneficio real de la INM, evaluando la reducción de parámetros clínicos tales como: infecciones locales/generales, aparición de fistulas, estancia media hospitalaria (EMH) y mortalidad. Será conveniente, además, determinar el momento más efectivo de administración de la inmuno-fórmula.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el empleo de la inmuno-nutrición en el CECyC en los últimos 20 años, consultando las fuentes más determinantes y relevantes de la literatura científica. La investigación en este ámbito es tan limitada y enturbiada, por lo tanto, para examinar la evolución en el tiempo de los estudios y recopilar más información, no se ha impuesto en la búsqueda del proveedor ninguna restricción o filtro de antigüedad de los últimos 5 años. Los elementos de preferencia han sido revisiones sistemáticas y meta-análisis con Factor de Impacto (IF) mínimo > 1,5. La búsqueda bibliográfica comenzó en el mes de enero de 2022 y finalizó en el mes de abril de 2022. Se establecieron los criterios de elegibilidad de los artículos (Tablas 2 y 3). Todos los ensayos cumplían con los criterios de inclusión, excepto dos ensayos con tratamiento específico previo de radioterapia (RT), incluidos para observar la desviación durante el tratamiento y tener una panorámica más amplia de la cuestión, hasta la más reciente revisión sistemática/meta-análisis de agosto de 2018.

Tabla 2. *Criterios de selección de artículos de la bibliografía*

Criterios de inclusión de artículos
<ul style="list-style-type: none">- Ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas y meta-análisis en seres humanos.- Publicaciones en inglés y/o español.- Pacientes \geq de 18 años diagnosticados de cabeza y cuello y sometidos a cirugía mayor electiva.- Cualquier estado nutricional: en riesgo de desnutrición, desnutrido o normo-nutrido.- Artículos “full text” o con acceso limitado, consultados a través de la página web <i>scihub</i>.- Grupo de intervención: fórmula enteral enriquecida con inmunonutrientes.- Suplementación con arginina-ác.grasos ω-3 – ARN de forma aislada o en un conjunto (fórmula Impact® oral/enteral).- Grupo de control: fórmula enteral con suplementación nutricional tradicional.- Momento de intervención de INM: pre, post y perioperatorio.- Recuperación postoperatoria después de inmunonutrición.- Estudios que evaluarán como resultados las complicaciones infecciosas postquirúrgicas generales y de la herida, aparición de fistulas, EMH (estancia media hospitalaria) y supervivencia.

Tabla 3. *Criterios de selección de artículos de la bibliografía*

Criterios de exclusión de artículos
--

- EC no aleatorios.
- Revistas científicas de bajo nivel y bajo IF.
- Pacientes con edad \leq a 18 años.
- Artículos con pacientes que no padecieran cáncer de cabeza y cuello y que no fueran sometidos a cirugía electiva.
- Estudios que además de cirugía, incluyeran tratamientos previos de quimioterapia previos.
- Nutrición parenteral.
- Estudios con INM diferente de la tríade arginina-ác.grasos ω -3 – ARN.
- Estudios con el utilizo de un placebo en el grupo de control.

Revisión Bibliográfica

Fuentes consultadas:

Medline, Pubmed, Biblioteca Cochrane, Elsevier, Scielo, Science Direct y Google Scholar, otras listas de referencias, *AIOM*, *SEOM*, ESPEN, AAND, SENPE, NIH, NCI.

Los términos MeSH utilizados en combinación con operadores booleanos y sin restricción de idioma:

“Head and neck neoplasms” or “HNSCC”; “HNSCC” and “enteral immunonutrition”; “HNSCC” and “undergoing surgery”; “HNSCC” and “surgery complications”; “HNSCC” and “Arginine” or “Fatty acids ω -3”; “HNSCC immunonutrition” and “hospital stay”; “Enteral immunonutrition” and “HNSCC postoperative recovery”.

Screening de artículos según criterios de inclusión/exclusión, duplicados y artículos irrelevantes.

18 artículos incluidos en la revisión bibliográfica:

- 3 revisiones sistemáticas
- 1 revisión sistemática- meta-análisis
- 1 estudio observacional retrospectivo
- 2 ECA con radioterapia (RT) previa.

Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica

Resultados

La reducción de la estancia hospitalaria de 3,5 días, observada en el grupo de intervención con INM postoperatoria, en la revisión de *Stableforth et al. (2009)*⁽³¹⁾ se consideró muy poco clara, no asociándose a otros beneficios clínicos. El incremento de linfocitos CD4 y CD4/CD8 determinado en sólo un ensayo⁽³⁶⁾ no correspondía, sin embargo, a una reducción de estancia hospitalaria (EMH). Análogo resultado muy contrastante, sucesivamente a INM postoperatoria, lo observaron *Synderman CH et al. (1999)*⁽³³⁾. En el grupo de intervención evaluaron una incongruente disminución de EMH correspondiente a un aumento tanto de la infección de heridas como de aparición de fístulas. Aumento que los autores relacionaron con la técnica quirúrgica, con la gravedad de la patología y con el estado nutricional o incluso hipotizaron que la causa de dicho resultado fuese por algún efecto adverso de la INM (como en los pacientes septicémicos) que alterase de forma perjudicial la respuesta inflamatoria⁽³³⁾.

A pesar de la administración postoperatoria de una fórmula con una dosis elevada de *arginina*, tampoco *Barajas Galindo et al. (2020)*⁽²¹⁾ encontraron beneficios clínicos, en cambio observaron una mayor incidencia de fístulas en pacientes gravemente desnutridos de ambos grupos (Tabla 4), resultado relacionado con una baja ingesta de fórmula recibida. Además, la estancia hospitalaria no se puso en correlación con la inmunonutrición, por el contrario, con la presencia de fístulas que dependen de la desnutrición.

Vidal Casariego et al. (2014)⁽³²⁾ en cambio (Tabla 5) en una revisión metaanálisis confirmaron el beneficio de la INM postoperatoria, a pesar de numerosas limitaciones del estudio. Determinaron una significativa reducción de fístulas⁽³⁷⁾ además de una reducción de fístulas y EMH en otro ensayo⁽³⁸⁾, consolidando la relación fístula-EMH. No se determinó, sin embargo, algún efecto sobre la infección de la herida u otras complicaciones.

En contraste con el resultado anterior, en la misma revisión de *Stableforth et al. (2009)*⁽³¹⁾ y *Riso S et al. (2000)*⁽³⁶⁾ confirmaron que la INM administrada en el postoperatorio, en pacientes desnutridos, mejoraba significativamente las principales complicaciones postquirúrgicas y la EMH, sin embargo, no mejoraba la aparición de fístula que presentaba la misma incidencia en los dos grupos (Tabla 4). Esto podría significar, por consiguiente, que la INM no tiene efecto en la fístula o que la EMH no dependa sólo de la fístula, hipótesis que fue confirmada por *Luis DA et al. (2010)*⁽³⁹⁾ en la revisión sistemática de *Casas Roderia et al. (2012)*⁽⁴⁰⁾ en un ensayo con comparación de una dosis de *arginina* elevada con otra con su mitad en los dos grupos, no obstante no se reportasen las limitaciones, el cegamiento estaba muy poco claro y la variabilidad entre ensayos era, como en otras revisiones, muy elevada (Tabla 5).

Tanto *Aeberhard C et al. (2018)*⁽²⁸⁾ como *Mueller SA et al. (2019)*⁽²⁷⁾ observaron como resultado de una administración preoperatoria de INM, con radioterapia (RT) previa, una intensa disminución de incidencia de fístula y una reducción aún más elevada de la EMH (de 17 a sólo 6 días) en subgrupos de alto cumplimiento. Sin embargo, relacionaron la fuerte reducción de EMH con el proceso de optimización de alta hospitalaria *Swiss DRG 2012* que penaliza una estancia prolongada. Confirmaron, por lo

tanto, en acuerdo con *Barajas Galindo et al. (2020)* ⁽²¹⁾, que fistula y EMH dependen de la desnutrición subrayando asimismo la importancia del elevado cumplimiento, además de la presencia de *arginina* (Tabla 6).

Howes N et al. (2018) ⁽³⁵⁾, han publicado, en la *base de datos Cochrane*, la más relevante y reciente revisión sobre la suplementación inmunomoduladora en pacientes con CECyC sometidos a cirugía electiva (Tabla 7); 19 ECA en total (INM post y perioperatoria, con exclusión de 3 ensayo que administraban otros tipos de inmunonutrientes). El diferente momento de administración no produjo diferencias significativas en los hallazgos, sin embargo, se observó que la INM proporcionada sólo postoperatoriamente (evaluada en 10 ECA, n = 747) podría reducir del 50% el riesgo de incidencia de fistula. Se redujo la EMH en 8 de 10 estudios en los que se analizó (n = 757) sin lograr confirmar este hallazgo por falta de pruebas, porque la INM no tuvo ningún efecto sobre la infección de la herida y sobre complicaciones generales. Menos aún se reportó algún efecto de los inmunonutrientes sobre la mortalidad ⁽³⁵⁾.

Tabla 4 Características de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con empleo de INM postoperatoria vs nutrición estándar

Autores Tipo de estudio	n Inm/ Est.	Momento de administración INM	Tipología Fórmulas INM/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención INM	Limitaciones
Stableforth 2009 ⁽³¹⁾ Rev. Sist. 10 ECA	Tot. 605	Inm Postoper.	Impact® Enteral; Argi nina+ ác. grasos ω-3, ARN Estándar Nutrison Intensive®	Peso, complic. clínicas, parám. bioq., EMH, calidad de vida, tolerancia a fórmula, fuerza de agarre.	↓ EMH se observó en 6 estudios (3,5 días en media), sin otro beneficio clínico que lo explicara ↓ Fistula en 3 ECA, ↓ Infecc. herida en 2 ECA ↑ mejor respuesta inmunol. en sólo 1 ECA, pero sin reducc. de EMH. En 1 ECA ↑Fistula + Infecc. herida con una incongruente ↓ de EMH	ECA muy pequeños. Había poca evidencia de heterogeneidad. Datos insuf. para excluir efecto de INM. Muy ≠ las intervenciones, la duración, el tipo y estado de los tumores. Comparación INM perioper. vs NO+ postoperatoria. Falta de datos sobre tolerancia a la fórmula. Limitaciones metodológicas. Sólo la mitad de los estudios informaron del doble cegamiento ⁽³¹⁾ .
Barajas Galindo 2020 ⁽²¹⁾ Estudio Obs. Retrosp.	Tot 135 INM 68 EST 67	Inm Postoper.	Impact® [Polim +arg+ ác. g.ω3 + RNA] Ingesta de arginina= 21,5g	Fistulas, EMH, reingresos y la mortalidad a 90 días	Ningún resultado significativo, con elevada dosis de arginina, después de ajustes. Fistula: > incidencia en desnutridos de ambos grupos. Posible relación entre: Desnutrición -fistula - EMH	Estudio retrospectivo, pacientes de ≠ épocas y probablemente ≠ técnicas quirúrgicas. Bajo cumplimiento de la ingesta media en el 20,6% de los participantes. No inclusión de datos sobre la tolerancia al alimento (diarrea) o análisis sobre la rentabilidad ⁽²¹⁾ .

Origen: Datos recopilados de *Stableforth 2009* ⁽³¹⁾, *Barajas Galindo 2020* ⁽²¹⁾

n = muestra; Inm = Fórmulas Inmunomoduladoras; Est. = Fórmula Estándar

Tabla 5 Características de los ECA con empleo de INM peri/postoperatoria vs nutrición estándar

Autores Tipo de estudio	n Inm/ Est.	Momento de administrac. Inm	Tipología Fórmulas Inm/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención INM	Limitaciones
Casas Rodera 2012 (40)	Tot. 836 INM 436 EST 400	Inm Peri/Postoper.	- Polim+arginina -Impact® [Polim+arg+ác. g.ω3+RNA]	Complic. inf herida, EMH, parám bio-tolerancia a fórmula.	↓ EMH En 6 ECA, ↓ Fistula en 5 ECA, ↓ Infecc. herida En 2 ECA, ↓ Complicac.post. en 2 ECA En 1 ECA ↑Fistula e Infecc. herida No ≠ en marcadores nutricionales e inmunológicos EMH no depende solo de la fistula	No reportadas las limitaciones de estudios. Cegamiento poco claro Elevada heterogeneidad entre ensayos (40).
Rev. Sist. 14 ECA						
Autores Tipo de estudio	n Inm/ Est.	Momento de administrac. Inm	Tipología Fórmulas Inm/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención INM	Limitaciones
Vidal-Casariego A. 2014 (32)	Tot.397 INM 20 EST 187	Inm Peri/Postoper.	- Polim+arginina -Impact® [Polim+arg+ác. g.ω3+RNA]	Fistulas, inf. de heridas y generales EMH	Beneficio de INM postoperatoria ↓ EMH y Fistulas en 1 ECA ↓ Fistula en 2 ECA No ≠ en complic infecciosas, ni en tolerancia a INM. Posible relación Fistula-EMH	Elevada variabilidad entre los ECA por ≠ de tipología del cáncer, bajo nº de ECA y baja calidad de algunos, déficit en el método de aleatorizado y de cegamiento de las intervenciones. Tamaño de muestra pequeño, bajo poder estadístico, no hubo heterogeneidad estadística entre los ECA. Comparación de ≠ momento de administración vs nutrición estándar y ≠ dosis de arginina 12-20 g/L empleada, fórmula INM especificada en sólo 3 ECA. Estado nutricional muy ≠ en el reclutamiento (32).
Rev. Sist./Metaanálisis 6 ECA doble ciego						

Origen: Datos recopilados de Casas Rodera 2012 (40) Vidal-Casariego A. 2014 (32)

n= muestra; Inm = Fórmulas Inmunomoduladoras; Est.= Fórmula Estándar

Tabla 6 Características de los EC, con radioterapia previa, incluidos en la revisión bibliográfica sobre el empleo de INM preoperatoria vs nutrición estándar

Autores Tipo de estudio	n Inm/ Est.	Momento de administrac. Inm	Tipología Fórmulas Inm/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención INM	Limitaciones
Aeberhard C 2018 (23)	Tot 411 INM 202 EST 209	Inm Preoperat	Oral Impact® [dosis diaria arg. = 11,3g; ω-3= 3g]	Complicaciones quir. EMH, mortalidad y fistula en pacientes sometidos a C(RT) previa y cirugía	↓ Fistula en grupo INM ↓EMH resultado sólido- después de ajuste multivar. Beneficios significativos en subgrupo de alto cumplimiento (al menos 75% de la ingesta prescrita) y con RCT y cirug. extensa No ≠ en complicaciones gener. Relación entre: Desnutrición - Fistula - EMH	Estudio no aleatorio, carácter retrospectivo de la recogida de datos. ≠ en cuanto a variables sociodemográficas, sitio, estadio tumoral y tipo de cirugía entre los 2 grupos y con RCT previa. Proceso de alta hospitalaria específico <u>Swiss DRG 2012</u> ha podido influir en EMH (por penalizar una estancia prolongada) (23).
ECA no aleatorizado + Radioterapia previa						
Autores Tipo de estudio	n Inm/ Est.	Momento de administrac. Inm	Tipología Fórmulas Inm/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención INM	Limitaciones
Mueller SA 2019 (22)	96 INM 51 EST 45	Inm Preoperat.	Oral Impact® Arginina + ác. grasos ω-3, ARN oral /enteral	Complicaciones de la herida en general. EMH en pacientes sometidos a (RCT) y cirugía	↓ Complic. generales de la herida ↓ EMH reducción muy intensa (de 17 a 6 días) en pacientes de alto cumplimiento Relación entre: Desnutrición - Fistula - EMH	Tamaño pequeño de la muestra. Carácter retrospectivo del ECA. Probable sesgo por la optimización del proceso de alta hospitalaria <u>SwissDRG</u> en 2012 (22).
ECA + Radioterapia previa						

Origen: Datos recopilados de Aeberhard C, 2018 (23), Mueller SA, 2019 (22)

n= muestra; Inm = Fórmulas Inmunomoduladoras; Est.= Fórmula Estándar

Tabla 7 Características de los ECA con empleo de INM peri/postoperatoria vs nutrición estándar ⁽³⁵⁾

Autores Tipo de estudio	n Inm/Est.	Momento de administración Inm.	Tipología Fórmulas Inm/Est.	Objetivos	Resultados en grupo de intervención Inm.	Limitaciones
Howes N, 2018 ⁽³⁵⁾ Revisión Sistem. 19 ECA 2 ECA excluidos por ≠ fórmulas INM	Tot. 1099	19 ECA: -10 ECA postop - 9 ECA periop	- Polimér.+ arginina Impact® - Polimér + arginina Nutrison intensive® - Impact Recover®+ arg+ glutam. ARN	1º EMH infección de la herida, formación de fistulas, toleranci a la fórmula INM 2º: mortalidad por infecciones y complicaciones	Fistula ↓ del 50% de incidencia con INM postoperatoria. Evaluado en 10 ECA (n=747). ↓ EMH: Se redujo en 10 ECA (n=757) con reducción de 2,5 días, sin encontrar pruebas; Infección herida: evaluada en 12 ECA (n=812). No evidencia de un efecto de la INM sobre la infección de la herida Mortalidad: Se evaluó en 14 ECA (n=776). Complicaciones generales: No se reportaron con frecuencia complicaciones infecciosas generales. INM puede tener poco o ningún efecto sobre heridas, mortalidad y EMH	Según la calificación GRADE: ↓ EMH evidencia baja ↓ Infección de la herida y mortalidad con evidencia muy baja. Estudios y el tamaño de muestra pequeño (12/19 ECA con n < de 25 participantes), IC muy amplio en torno a estimaciones del efecto, descripción muy insuficiente del método para evaluar los resultados (evaluación de la herida y efectos adversos). Resultados incompletos y no confiables. Elevada heterogeneidad en dosis, tipología de la fórmula y duración de administración INM (de 5 a 14 días preoperatoria y de 5 a 22 ± 12 días perioperatoria). Elevada variabilidad entre estudios ⁽³⁵⁾ .

Origen: Datos recopilados de Howes N, 2018 ⁽³⁵⁾

n = muestra; Inm = Fórmulas Inmunomoduladoras; Est = Fórmula Estándar

Discusión y conclusiones

El empleo de inmunonutrientes como nueva estrategia para contener la neoplasia de cáncer de cabeza y cuello, en pacientes sometidos a cirugía electiva, presenta considerables perplejidades. Existe una incongruencia, entre el uso de fórmulas inmunomoduladoras y los resultados que son muy contrastantes, escasos e incompletos por falta de pruebas y por elevado número de limitaciones. No es posible confirmar la fuerza de la evidencia de sus reales beneficios. Evidencia tan necesaria con el fin de evaluar la rentabilidad de esta intervención y decidir si es conveniente sostener el ingente gasto diario de la fármaco-nutrición, frente a una posible reducción de los tratamientos, de la hospitalización de un paciente y una mejora en su calidad de vida, que es clínica y económicamente importante ⁽³⁵⁾.

Casas-Rodera P. et al. ⁽³⁰⁾, en su ensayo demostraron que la tríada de inmunonutrientes no tuviera un potencial mayor respecto a la administración de la sola arginina. Más determinante en la recuperación postoperatoria del paciente era, según los autores, el estado nutricional y la técnica quirúrgica, respecto al impacto que podría tener la INM.

Según la Calificación *GRADE* (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) la evidencia del efecto sobre el beneficio real de la inmunonutrición, en la revisión de Howes N et al. (2018) ⁽³⁵⁾, oscilaba entre baja (para la reducción de EMH y aparición de fistula) y muy baja (para la reducción de la infección de la herida y mortalidad), atribuible a un elevado número de limitaciones que análogamente caracterizan la mayoría de los ensayos clínicos evaluados en este ámbito y que se resumen en la Tabla 8. Numerosos sesgos atribuidos al intervalo de confianza muy amplio, a la heterogeneidad elevada, relevada en la tipología de fórmula, con *arginina* administrada aislada o en un conjunto de inmunonutrientes y correspondiente dosis, metodología y calidad científica de los estudios que variaba de baja a muy baja según la calificación del *Sistema Grade*.

Limitaciones, además, sobre la representatividad de la muestra como por ejemplo su tamaño y la edad de los individuos. Existía una gran diferencia en la edad media de los participantes de los diferentes estudios, cuyo rango variaba de 47 a 66 años, sin embargo,

en el ensayo de *Turnock A et al.* (2013) ⁽⁷⁾ variaba de 28 a 68 años en el grupo de intervención y de 17 a 79 años en grupo control. Asimismo, las mujeres, en la inmensa mayoría de los ensayos, estaban infrarrepresentadas, al ser el CECyC un tipo de cáncer predominantemente masculino, actualmente con una inversión de tendencia por incremento del hábito tabáquico en el sexo femenino; la relación hombres/mujeres que se presentaba en los ensayos era de 65: 7.

Una limitación presente en muchos ensayos es la falta de comunicación o la coexistencia de diferentes estados nutricionales en el momento del reclutamiento, esto complica, por lo tanto, la comparación de efectos y resultados. Conocer el estado nutricional previo podría ser la principal condición para el posterior desarrollo de fístula u otras complicaciones, lo que pone en evidencia la importancia de la valoración nutricional previa a la cirugía en pacientes con tumores de cabeza y cuello ^(16, 41).

La *Academia de Nutrición y Dietética Americana (AAND 2019)* se expresa a favor de los ácidos grasos ω -3, cuando la ingesta dietética es inadecuada, para estabilizar el peso corporal y limitar la pérdida de peso corporal, con grado de la recomendación: fuerte; imperativo y con grado C para el cáncer de CyC ⁽⁴²⁾.

Las *Guías Australianas (2020)* ⁽⁴³⁾ con grado C afirman que la fármaco-nutrición, en el preoperatorio, no tiene beneficio en comparación con una nutrición convencional, no obstante, se sugiere en el postoperatorio para reducir la estancia hospitalaria media (con grado B de la recomendación), sin tener claro el mecanismo y la evidencia sobre la reducción de complicaciones e infecciones. Su empleo debe durar al menos 7 días (grado C).

Las *Guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, 2017)*, en cambio, sugieren el uso de ácidos grasos ω -3 con nivel de evidencia y grado de la recomendación bajos en pacientes con cáncer avanzado, sometidos a quimioterapia y en riesgo de desnutrición. Todavía, no hay evidencia suficiente para recomendar su utilización en el CECyC ^(42, 43).

Definitivamente, no es posible confiar en los resultados y tampoco atribuirlos con certeza a las fórmulas inmunomoduladoras, por ser escasos, contrastantes y con un nivel de evidencia bajo o muy bajo, lo que pone de manifiesto que este tema sigue aún en desarrollo. Los científicos todavía no concuerdan un consenso común sobre la real eficacia de las fórmulas enterales inmunomoduladoras administradas en el preoperatorio en el CECyC. ^(27,28)

Sin embargo, administradas postoperatoriamente, según algunos estudios podrían reducir la estancia hospitalaria media, porque se relacionan probablemente con una menor incidencia de fístulas, aunque con un mecanismo no muy bien claro por no haberse todavía demostrado ^(21,31,35). Se considera, además, que la suplementación perioperatoria de ácidos grasos ω -3 pueda ser conveniente en pacientes oncológicos desnutridos o en riesgo de desnutrición exclusivamente para el mantenimiento de la masa magra y del peso ⁽⁴⁴⁾.

Tabla 9. Principales limitaciones y fuentes de heterogeneidad clínica en los ensayos evaluados

Categoría	Ítem	Especificación
Variables del estudio	Metodología	Estudios retrospectivos con falta de acceso a datos, bajo rigor y calidad metodológica, variabilidad entre estudios, resultados incompletos y contrastantes, índice de confianza (IC) muy amplio y que incluye el valor nulo, comunicación insuficiente de la metodología y del cegamiento.
	Muestra	No representativa: por rango de <u>edad</u> muy amplio, por la relación desproporcionada entre ambos <u>sexos</u> de los participantes, por <u>tamaño</u> de la población en estudio no apropiado, además de una elevada heterogeneidad de las variables entre los participantes.
Intervención nutricional	Fórmula INM	<p>≠ Tipología de fórmula INM: nutrientes administrados aislados o en una tríada (nucleótidos, arginina, ω-3).</p> <p>≠ Momento de administración de la fórmula: pre, post o perioperatoria, diferencias además en la comparación entre administración perioperatoria en el grupo de intervención vs postoperatoria estándar en el grupo de control.</p> <p>≠ Duración del tratamiento.</p> <p>≠ Modalidad de administración de la fórmula: oral/enteral.</p> <p>≠ Dosis de inmunonutrientes entre los ensayos de una misma revisión bibliográfica.</p>
Paciente	Neoplasia	<p>≠ Tipología y estadio clínico de la neoplasia consideradas. Falta de comunicación de datos.</p> <p>≠ Tipología de cirugía.</p> <p>≠ Gravedad del paciente.</p>
	Estado nutricional	<p>≠ Estado nutricional entre los participantes [bien nutrido, moderadamente/gravemente desnutrido].</p> <p>≠ Herramienta de evaluación del estado nutricional utilizada (NRS 2002, VGS-GP, MUST, MNA).</p> <p>≠ Ingesta media de cada individuo participante al ensayo o falta de datos sobre el volumen recibido respecto al indicado.</p>
	<i>Follow-up</i> y alta hospitalaria	≠ Criterios para el alta hospitalaria. Diferente duración del seguimiento de un participante: hasta el alta hospitalaria, a los 30 días o por algunos meses.
Determinaciones	Herramienta de Evaluación Nutricional	≠ Herramienta de evaluación del estado nutricional utilizada en los estudios (NRS 2002, VGS-GP, MUST, MNA).
	Parámetros bioquímicos	≠ Parámetros analíticos empleados para evaluar el estado inflamatorio, la respuesta inmunitaria o el estado nutricional y determinados, además, en momentos diferentes.

Tabla adaptada de Gómez Candela C, 2021⁽³⁴⁾. Datos recopilados de referencias^(21-23, 31, 32, 35, 40)

Un elevado porcentaje de los pacientes oncológicos, entre el 35% y 66% aproximadamente presentan desnutrición, en el momento del diagnóstico, relacionada con la patología⁽²⁰⁾. A pesar de que aún no se puedan proponer, todavía, unas

recomendaciones exactas y claras sobre el empleo de inmunonutrientes, punto fuerte de la investigación en este ámbito es la atención e importancia que se presta a la necesidad de la realización de un cribado y a una evaluación del estado nutricional del paciente oncológico sometido a cirugía. Junto a la necesidad de examinar, además, el volumen de ingesta de la fórmula, respecto a la suministrada, desde el momento que se ha visto una relación entre desnutrición y aparición de fístulas y por consiguiente incremento de la estancia hospitalaria. La finalidad es conseguir un tratamiento nutricional precoz y adecuado a sus exigencias, para evitar una desnutrición, relacionada con peor pronóstico clínico que compromete la supervivencia del paciente ^(45, 46) y grave en los costos sanitarios.

Recomendaciones para una futura investigación

Entre las recomendaciones, la principal es el diseño de un estudio “*ad hoc*” que presente una elevada calidad metodológica, baja variabilidad, un intervalo de confianza muy estrecho y un adecuado cegamiento. Será necesario un carácter prospectivo para evitar la indisponibilidad de datos necesarios. Así pues, una muestra representativa con un tamaño apropiado, justa relación entre sexos y rango de edad adecuado. Se evaluará el efecto de cada inmunonutriente aislado, evitando por lo tanto el enmascaramiento. Además, será imprescindible estandarizar en los ensayos parámetros como el estado nutricional y la herramienta de su evaluación, parámetros inmunológicos/bioquímicos y el momento específico de su determinación, así como el tipo de fórmula empleada, dosis, momento y duración de su administración. Por otro lado, se estandarizarán el tiempo de *follow-up*, los criterios de alta hospitalaria y, por último, la tipología de cáncer, cirugía, estadio clínico y la gravedad de los participantes.

Referencias

- (1). Rothenberg SM, Ellisen LW. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012 jun 1; 122(6): 1951–1957. doi: 10.1172/jci59889
- (2). Bye A, Sandmael JA, Stene GB, Thorsen L, Balstad TR, Solheim TS et al. Exercise and Nutrition Interventions in Patients with Head and Neck Cancer during Curative Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 oct 22;12(11):3233. doi: 10.3390/nu12113233
- (3). AIOM Italian Association of Medical Oncology. [Internet]. Head and neck Tumors. Guidelines [edition 2019 october 25; cited 12 March 2022]. Available in: <https://bit.ly/3kRQWjV>
- (4). Horton JD, Knochelmann HM, Day TA, Paulos CM, Neskey DM. Immune Evasion by Head and Neck Cancer: Foundations for Combination Therapy. *Trends Cancer*. 2019 apr; 5: 208–232. doi: 10.1016/j.trecan.2019.02.007
- (5). SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Editado el 16 de diciembre de 2019; cited March 14 2022]. Available in <https://bit.ly/3j8qm5J>
- (6). van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwenpa , Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997 Aug;19(5):419-25. doi:

10.1002/(sici)1097-0347(199708)19:5<419: aid-hed9>3.0.co;2-2

- (7). Turnock A, Calder PC, West AL, Izzard M, Morton RP, Plank LD. Perioperative Immunonutrition in Well-Nourished Patients Undergoing Surgery for Head and Neck Cancer: Evaluation of Inflammatory and Immunologic Outcomes. *Nutrients*. 2013 Apr; 5(4): 1186–1199. doi: 10.3390/nu5041186
- (8). Zheng Z, Zhao X, Zhao Q, Zhang Y, Liu S, Zijing Liu Z, et al. The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *Front.Oncol*. 01 february 2021. doi: 10.3389/fonc.2020.595632. eCollection 2020
- (9). Cancer National Institute. [Internet]. Head and neck Tumors. [cited March 15 2022]. Available in: <https://bit.ly/3Dmw8Yb>
- (10). Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen LM, Arens C, Cordier R, Cras P et al. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 feb; 278(2):577-616. doi: 10.1007/s00405-020-06507-5
- (11). National Institute of Health (NIH). Nutrition during advanced or terminal cancer. [Internet]. [update: Jan 27 2022; cited: 20 Feb 2022]. Available in: <https://bit.ly/3WFYF1z>
- (12). Nesemeier R, Dunlap N, McClave SA, Tennant P. Evidence-Based Support for Nutrition Therapy in Head and Neck Cancer. *Curr Surg Rep* (2017) 5:18. doi: 10.1007/s40137-017-0179-0
- (13). Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literatura. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 nov;71(11):1853-60. doi: 10.1016/j.joms.2013.04.028
- (14). De Melo Freire Lyra M, Carvalho de Meira JE, Da Silva Guedes G, Bezerra Bueno N. Immunonutrition in head and neck cancer: Systematic review and metanalysis of its clinical and nutritional effects. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 feb; 41:30-41. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.12.014
- (15). Tan SE, Satar NFA, Majid HA. Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment – A Systematic Review. *Front. Nutr.*, 25 February 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.821924
- (16). Hunter M, Kellett J 1, Toohey K, D’Cunha NM, Isbel S, Naumovski. Toxicities Caused by Head and Neck Cancer Treatments and Their Influence on the Development of Malnutrition: Review of the Literature. *Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ*. 2020, 10(4), 935-949. <https://doi.org/10.3390/ejihpe10040066>
- (17). Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Batterham M, Bauer J, Capra S, et al. Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Study Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):737-45. doi: 10.1016/j.clnu.2012.11.021
- (18). Prieto I, Montemui S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Review. Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1457-1464. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.015
- (19). Della Valle S, Colatruglio S, La Vela V, Tagliabue E, Mariani L, Gavazzi C. Nutritional intervention in head and neck cancer patients during chemo-radiotherapy. *Nutrition*. July–August 2018; 51-52:95-97. doi: 10.1016/j.nut.2017.12.012

- (20). Mueller SA, Mayer C, Bojaxhiu B, Aeberhard C, Schuetz P, Stanga Z, Giger R. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 May 31;48(1) :25. doi: 10.1186/s40463-019-0345-8
- (21). Barajas-Galindo DE, Vidal-Casariego A, Pintor-de la Maza B, Fernández-Martínez P, Ramos-Martínez T, García-Arias S, et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients: Impact on clinical outcomes. *EDN.* Volume 67, Issue 1, 2020 Jan; 67 (1): 115-124. doi: 10.1016/j.endinu.2019.05.006
- (22). Mueller SA, Mayer C, Bojaxhiu B, Aeberhard C, Schuetz P. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 May 31;48(1):25. doi: 10.1186/s40463-019-0345-8
- (23). Aeberhard C, Mayer C, Meyer S, Mueller SA, Schuetz P, Stanga Z et al. Effect of preoperative immunonutrition on postoperative short-term outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018 May; 40(5):1057-1067. doi: 10.1002/hed.25072
- (24). 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: 764–775. doi: 10.1002/bjs5.50314
- (25). Gómez Candela C, Palma Milla S, Carrillo Lozano E, Di Martino M, González Alcolea N, Olivar Roldán J et al. Immunonutrition in fast-track surgical patients - Evidence review and adapted algorithm. *Nutr. Hosp.* [Internet]. Madrid 2021 may/jun 2021 [cited 12 march 2022]. 38 (3). Available in <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03405>
- (26). Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology.* 2002 June; 122 (7):1763-1770. doi: 10.1053/gast.2002.33587
- (27). Mueller SA, Mayer C, Bojaxhiu B, Aeberhard C, Schuetz P. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 May 31;48(1):25. doi: 10.1186/s40463-019-0345-8
- (28). Aeberhard C, Mayer C, Meyer S, Mueller SA, Schuetz P, Stanga Z et al. Effect of preoperative immunonutrition on postoperative short-term outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018 May; 40(5):1057-1067. doi: 10.1002/hed.25072
- (29). 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: 764–775. doi: 10.1002/bjs5.50314
- (30). Casas-Rodera P, Gómez-Candela C, Benítez S, Mateo R, Armero M, Castillo R, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2008;23(2):105-110
- (31). Stableforth WD, 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: 103–110. doi: 10.1016/j.ijom.2008.12.008

- (32). Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, María D. Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2014; 33:951-957. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.020
- (33). Snyderman CH, Kachman K, Molseed L, Wagner R, D'Amico F, J Bumpous J, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *Laryngoscope*. 1999 jun;109(6):915-2. doi: 10.1097/00005537-199906000-00014
- (34). Felekis DE, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Trial Nutr Cancer*. 2010;62(8):1105-12. doi: 10.1080/01635581.2010.494336
- (35). Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 30;8 (8):CD010954. doi: 10.1002/14651858.CD010954.pub2
- (36). Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000; 19:407–412. doi: 10.1054/clnu.2000.0135
- (37). De Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuéllar L, Terroba MC. Nutrición enteral posquirúrgica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1126-1129. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5773>
- (38). De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Aller R. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13:279-83
- (39). De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Ventosa M. A randomized double-blind clinical trial with two different doses of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14 (11):941-5
- (40). Casas Rodera P, de Luis DA, Gómez Candela C, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery; a systematic review. *Nutr Hosp*. 2012; 27:681-690. DOI:10.3305/nh.2012.27.3.5773
- (41). Gómez-Pérez AM, García-Almeida JM, Vilchez FJ, Olveira G, Muñoz A, Expósito RM et al. Recommendations of the GARIN group for the nutritional management of patients with head and neck cancer: review. *Nutr Clin Med*. 2018. Vol. XII - 1 - p. 1-13. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02985>
- (42). Bejarano Rosales M, Álvarez Altamirano K, Fuchs-Tarlovsky V. Comparative analysis of the ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients with the American Academy of Nutrition and Dietetics Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults published in 2017. *Rev. Nutr. Metab*. 2019; 2 (1):29-41.
- (43). Matía-Martín P, Hernández-Núñez MG, Marcuello-Foncillas C, Pérez Ferre N, Rubio Herrera MA y Cuesta Triana FM. Assessment and nutritional treatment in the oncogeriatric patient. Differential aspects. *Nutr Hosp* 2020;37(N.ºExtra 1):1-21; <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02985>
- (44). Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015

(45). Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España. Promovido por la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) [2011 Internet]. Citado el 15 de abril de 2022. Disponible en: https://sennutricion.org/media/Docs_Consenso/Consenso_Multidisciplinar_Abordaje_Desnutricion_Esp_SENPE_2011.pdf

(46). SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet] Consultado el 15 de abril 2022. Disponible en <https://bit.ly/3DibF6T>

Fecha de recepción: 04/02/2023

Fecha de revisión:21/02/2023

Fecha de aceptación: 12/03/2023