



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**“EFECTO DE LA INMUNONUTRICIÓN ENTERAL COMO
ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
HOSPITALIZADOS SOMETIDOS A CIRUGÍAS MAYORES
GASTROINTESTINALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS”**

Tesis para optar el grado académico de:
MAESTRO EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Presentado por:
Paulo Eder Recoba Obregón (0000-0002-7661-8662)

Asesor:
Joel de León Delgado (0000-0002-3664-8023)

Lima - Perú

2023

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 14 de agosto de 2023.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Dra. Lillyan Teresa Loayza Gutierrez	<input checked="" type="checkbox"/>
Miembro: Dra. Lorena Maria Saavedra Garcia	
Miembro: Mg. Akram Abdul Hernandez Vasquez	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

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

Presentada por el bachiller:

- Paulo Eder Recoba Obregón

Para optar el Grado Académico de Maestro en Nutrición y Dietética.

Asesorado por: Dr. Joel de León Delgado

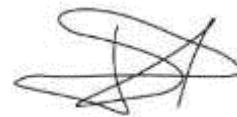
Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño del estudiante de la Maestría en Nutrición y Dietética en la sustentación, concluyen: de manera unánime (X) por mayoría simple () calificar a:

Tesisista(s): Paulo Eder Recoba Obregón			Nota (en letras): 14 (catorce)	
Aprobado (X)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Dra. Lillyan Teresa Loayza Gutierrez
Presidente del Jurado



Dr. Joel de León Delgado
Asesor



Dra. Lorena Maria Saavedra Garcia
Miembro 1



Mg. Akram Abdul Hernandez Vasquez
Miembro 2

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN¹

Lima, 23 de agosto del 2023

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes

**Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –**

De nuestra consideración,

Yo: Paulo Eder Recoba Obregón, egresado de la maestría en nutrición y dietética de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor de tesis Dr. Joel de León Delgado, declaramos que este informe final de tesis titulado: "Efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales: Revisión sistemática y metaanálisis", sustentado para obtener el grado de Maestro en Nutrición y Dietética es original.

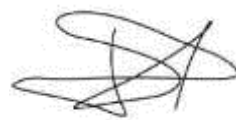
Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos ², que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista
DNI: 74212644



Firma del asesor de tesis
CE: 001294985

¹ En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD

² Los documentos están en: <https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/>

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales: Revisión sistemática y metaanálisis

Autores. Paulo Eder Recoba Obregon.

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2159994591).

Resultado de la evaluación. 9%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



DEDICATORIA

Dedico en primer lugar la presente investigación a Dios por darme la sabiduría y la perseverancia para alcanzar mi objetivo.

A mis tías, padres, hermano, prima y enamorada por apoyarme en cada momento y siempre confiar en mí.

Por brindarme el apoyo durante la elaboración de la tesis a Andrea Albornoz, Daniela Calderón, Stephanie Espinosa, Abril Mondéjar y Rocío Alejo.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor Joel de León Delgado y a los revisores Dr. Juan Gómez, Dra. Giselle Fernández, Mg. Gonzalo Rivera, Mg. Laura Joy y Lic. Leslie Suazo por guiarme durante el proceso de la elaboración de mi tesis de maestría, por compartirme sus conocimientos y experiencias para realizar un análisis crítico en el presente trabajo.

Al jurado de la presente tesis de maestría, por sus pautas a través de sus revisiones y correcciones para que se realice la aprobación de este presente trabajo de investigación.

A la Universidad Científica de Sur por brindarme la formación profesional para obtener el grado maestro.

ÍNDICE GENERAL

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
II.MARCO TEORICO	6
III.OBJETIVOS / HIPOTESIS	26
IV.METODOLOGIA	27
V.RESULTADOS	40
VI.DISCUSION	84
VII. CONCLUSIONES	99
VIII. RECOMENDACIONES	100
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	101
X. ABREVIATURAS.....	119
XI. ANEXOS.....	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo Prisma para la selección de los artículos para el estudio	42
Figura 2: Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico y colon que recibe tratamiento quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos.....	61
Figura 3: Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de gástrico que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos.....	62
Figura 4: Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos.....	64
Figura 5: Resumen de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico con tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición” basado en el juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para los estudios incluidos.....	67
Figura 6: Resumen de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon que han recibido tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición” basado en el juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para los estudios incluidos.....	71

Figura 7: Metaanálisis para complicaciones post operatorias infecciosas en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas	77
Figura 8: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria; recuento leucocitario total en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.....	78
Figura 9: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria; PCR en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.....	78
Figura 10: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria; CD4 en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.....	79
Figura 11: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria; Albúmina en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.....	80
Figura 12: Riesgo relativo de complicaciones infecciosas en el cáncer gástrico.....	81
Figura 13: Albúmina en paciente con cáncer gástrico post operatorio	81
Figura 14: Recuento leucocitario total en paciente con cáncer gástrico post operatorio.....	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico	45
Tabla 2: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico	49
Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico	51
Tabla 4: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico	57
Tabla 5: Resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia en los pacientes con cáncer gástrico y colon con tratamiento quirúrgico de inmunonutrición enteral.....	74
Tabla 6: Resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la fuerza de recomendación en los pacientes con cáncer gástrico y colon con tratamiento quirúrgico.....	76

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Sistema de estadificación TNM del cáncer gástrico.....	121
Anexo 2: Sistema de estadificación TNM para las neoplasias malignas de colon y recto	122
Anexo 3: Estadio anatómico/grupos pronósticos para las neoplasias de colon y recto	123
Anexo 4: Sistema de estadificación para las neoplasias malignas de colon y recto	124
Anexo 5: Principales destinos metabólicos y biosintéticos de la glutamina, omega 3, arginina y nucleótidos.....	125
Anexo 6: Efecto Warburg en el metabolismo de las células neoplásicas.....	129
Anexo 7: Efecto de los inmunonutrientes enteral sobre el cáncer.....	130
Anexo 8: Formulación de la pregunta de investigación según la estrategia PICO.....	131
Anexo 9: Estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos.....	132
Anexo 10: Análisis visual de funnel plots para el sesgo de publicación para todos los metaanálisis realizados.....	138
Anexo 11: Lista de verificación según PRISMA 2020	139
Anexo 12: Formato de base de datos de la publicación que refiere a los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico.....	141
Anexo 13: Formato de base de datos de la publicación de los resultados reportados en los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico	142

Anexo 14: Formato de resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia de recomendación	143
Anexo 15: Clasificación de los grados de la certeza de la evidencia en base al sistema GRADE.....	144
Anexo 16: Factores que determinan la calidad de la evidencia para revisión sistemática con metaanálisis	145
Anexo 17: Formato de resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la fuerza de recomendación	146
Anexo 18: Clasificación de la fuerza de recomendación en base al sistema GRADE	147
Anexo 19: Factores que determinan la dirección y la fuerza de las recomendaciones.....	148
Anexo 20: Representaciones sugeridas de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones	149
Anexo 21: Aprobación de proyecto de investigación	150
Anexo 22: Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas.....	151
Anexo 23: Tabla de esquema de clasificación frecuente para el sesgo.....	152
Anexo 24: Modelos de efectos aleatorios de los metaanálisis.....	153
Anexo 25: Tabla resumen de los beneficios de la inmunonutrición enteral....	156
Anexo 26: Clasificación de los grados de recomendaciones.....	157
Anexo 27: Clasificación de la fuente de consenso.....	158

RESUMEN

El paciente oncológico con tratamiento quirúrgico gástrico o de colon con desnutrición, pueden presentar alteraciones con respecto a la respuesta inflamatoria y complicaciones post operatorias. El objetivo de este estudio fue evaluar, a partir de una revisión sistemática con metaanálisis, el efecto de la inmunonutrición enteral (arginina, glutamina, omega 3 y nucleótidos) como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales para la disminuir las complicaciones post operatorias y modificar los cambios en la respuesta inflamatoria. Se revisó la literatura tanto en español, inglés y portugués para recolectar la información registrada en las bases de datos Medline a través de Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of Science y EMBASE. Adicionalmente se realizó la búsqueda en los motores como Google Académico y Trip Data Base. Se detectaron 1236 artículos relacionados al tema, de los cuales se seleccionaron 18 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) internacionales (5,5 % desarrollados en América, 50 % en Asia y 44,5 % en Europa). Esta selección se basó en los criterios de inclusión-exclusión, y mediante la metodología de la herramienta Cochrane, para la clasificación de la calidad de la evidencia en la tabla de resumen y graduación de la fuerza de recomendación se utilizó el sistema GRADE. Por lo tanto, los criterios de selección de la literatura para este estudio, permitieron identificar un nivel de certeza baja y fuerza de recomendación fuerte para los resultados de complicaciones post operatorias por infecciones (RR 0.74 IC 95%; 0.60-0.90, $p=0.003$; $I^2=12\%$) para el tratamiento con inmunonutrición enteral, aplicada a pacientes con cáncer gástrico y colon. Este resultado avala el efecto favorable de la inmunonutrición enteral en el manejo de las complicaciones post

operatorias infecciosas en el paciente oncológico con cirugías mayores gastrointestinales.

Palabras claves: inmunonutrición, arginina, glutamina, omega-3, nucleótidos

ABSTRACT

Oncology patients undergoing gastric or colon surgery with malnutrition may present alterations with respect to inflammatory response and postoperative complications. The aim of this study was to evaluate, based on a systematic review with meta-analysis, the effect of enteral immunonutrition (arginine, glutamine, omega-3 and nucleotides) as a nutritional strategy in hospitalised cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery to reduce post-operative complications and modify changes in the inflammatory response. The literature was reviewed in Spanish, English and Portuguese to collect the information registered in the Medline databases through Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of Science and EMBASE. Additionally, the search was carried out in engines such as Google Scholar and Trip Data Base. A total of 1236 articles related to the topic were detected, from which 18 international randomised clinical trials (RCTs) were selected (5.5 % developed in the Americas, 50 % in Asia and 44.5 % in Europe). This selection was based on inclusion-exclusion criteria, and using the methodology of the Cochrane tool, the GRADE system was used to classify the quality of evidence in the summary table and grade the strength of recommendation. Therefore, the literature selection criteria for this study identified a low level of certainty and strong strength of recommendation for the outcomes of post-operative complications due to infections (RR 0.74 CI 95%; 0.60-0.90, $p=0.003$; $I^2=12\%$) for treatment with enteral immunonutrition, applied to patients with gastric and colon cancer. This result supports the favourable effect of enteral immunonutrition in the management of post-operative infectious complications in cancer patients with major gastrointestinal surgery.

Keywords: immunonutrition, arginine, glutamine, omega-3, nucleotides.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de los casos de pacientes oncológicos a nivel mundial se mantiene en aumento. Según el Observatorio Global del Cáncer (GCO, de sus siglas en inglés), en el 2020 la incidencia y mortalidad expresada como tasa relativa ajusta por edad (ASR, de sus siglas en inglés) por 100.000 personas fue de 201 y 100,7, respectivamente. Entre otros, se ha informado un incremento en los casos de cáncer de mama (11,7 %), cáncer de pulmón (11,4 %), cáncer de colon rectal (10 %), cáncer de próstata (7,3 %) y cáncer de estómago (5,6 %)(1). Asimismo, por ejemplo, GCO informó un aumento en la prevalencia de mortalidad a nivel mundial de cáncer de pulmón (18 %), cáncer de colon rectal (9,4 %), cáncer hepático (8,3 %), cáncer gástrico (7,7 %), cáncer de mama (6,9 %) y cáncer de páncreas (4,7 %) (1).

En Sur América, con respecto a los casos de los pacientes con cáncer, la incidencia y mortalidad determinada como ASR por 100.000 personas era de 201,4 y 91,5, respectivamente, en el año 2020. Los países con niveles más altos de incidencia son Uruguay (269,3), Argentina (218,2), Brasil (215,4); mientras que Perú (173,6), Ecuador (154,6) y Bolivia (137,5) informan los niveles más bajos de incidencia. Adicionalmente, en esta región, la tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por sexo, por cada 100.000 personas, es de 222 para el sexo masculino y 186 para el sexo femenino (2).

A nivel nacional, en el 2020, se informó un incremento de la ASR por 100.000 personas, con 44,3 en cáncer de próstata, 35,9 en cáncer de mama, 22,2 en cáncer cérvix uterino, 15,2 en cáncer de estómago y 11,4

en cáncer de páncreas (3). Adicionalmente, se incrementó la mortalidad determinada como ASR por 100.000 personas, con 11,8 en cáncer de estómago, 11,5 en cáncer de cérvix uterino, 11,4 en cáncer de próstata y 5,6 en el cáncer colon rectal (4).

Entre las causas del incremento de la mortalidad en los pacientes oncológicos se incluyen: la carencia de tratamiento médico en etapas tempranas de la enfermedad; presentar un cuadro de desnutrición calórica proteica hasta llegar a un estado de caquexia oncológica; no tener una adecuada alimentación por vía oral o alimentación artificial (nutrición enteral y/o parenteral) (5). En los pacientes con cáncer gastrointestinales, como por ejemplo cáncer gástrico, cáncer pancreático y cáncer colon rectal, se presenta una significativa pérdida de peso corporal y una desnutrición calórica proteica, que contribuye a la mortalidad por estas enfermedades (6) .

Los tratamientos médicos como la radioterapia, la cirugía, la inmunoterapia y la quimioterapia son eficaces, mientras el paciente mantenga un adecuado estado nutricional y no se pierda peso corporal (7,8). Entre los principales procedimientos médicos destaca el procedimiento quirúrgico en el paciente oncológico en etapas iniciales, para lo cual se debe realizar un adecuado tratamiento nutricional en el pre y post operatorio, según la guía práctica de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) (9).

Entre las cirugías mayores se incluyen aquellas que se practican a los pacientes con neoplasias gastrointestinales. Con el objetivo de mantener un adecuado estado nutricional y evitar complicaciones futuras, las guías

de práctica clínica y los consensos de expertos relacionados con el soporte nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados, recomiendan cubrir el requerimiento energético y proteico basado en el soporte nutricional enteral o parenteral (9). Con respecto al soporte nutricional, instituciones como la “Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo” (FELANPE) (10), la “ESPEN” (11), la “Academia de Nutrición y Dietética Americana” (Eat Right) (12), la “Sociedad Brasileña de Parenteral y Nutrición Enteral” (BRASPEN) (13) y la “Asociación de Nutricionista Cínicos del Perú” (ANUTRIC) (14) proponen realizar una atención nutricional. Esta incluye la evaluación, el diagnóstico, la intervención y el monitoreo a los pacientes, lo cual permitiría lograr un adecuado abordaje nutricional en los pacientes hospitalizados con cáncer en las áreas de medicina oncológica, oncohematología y cirugía oncológica (9).

En este sentido, la inmunonutrición constituye un valioso apoyo en el acto quirúrgico para la recuperación en el paciente oncológico. Esta se define como la administración de nutrientes con capacidad inmunomoduladora, tanto de la inmunidad celular (linfocitos T) como humoral (anticuerpos) (15). Además, la inmunonutrición busca controlar la respuesta inflamatoria en diversas condiciones patológicas, incluyendo las cirugías mayores y menores (11).

En la atención nutricional de los pacientes quirúrgicos con cáncer, específicamente la inmunonutrición, es una herramienta para proveer un adecuado estado nutricional, para prevenir y tratar el compromiso inmunológico, y para contribuir a la rehabilitación nutricional (16). Este

abordaje contribuye a mejorar la respuesta inmune en estos pacientes y a disminuir el estado inflamatorio que ocasiona la operación quirúrgica (17,18).

En los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales, la inmunonutrición cumple un rol fundamental, en las fases pre y post operatoria (19,20). La suplementación enteral con omega-3 brinda una función anti-inflamatoria durante la injuria (11), mientras que la glutamina evita alteraciones en la función del sistema inmunológico y gastrointestinal en estados catabólicos (17). Por su parte, la arginina evita alteraciones en la función inmunológica y repara los tejidos conectivos (11), mientras que los nucleótidos contribuyen en múltiples funciones de la respuesta contra los tumores (17). Lo anterior favorece la reducción de las complicaciones que se presentan en los pacientes hospitalizados con desnutrición calórica proteica moderada a severa (21–24) .

En este sentido, la prescripción de la inmunonutrición enteral optimiza el estado nutricional, minimiza las complicaciones infecciosas, disminuye la estancia hospitalaria y mejora la cicatrización de las heridas post operatorias. En algunos casos, es necesario en la fase pre operatoria utilizar la nutrición parenteral para evitar los déficits nutricionales y optimizar el estado metabólico (25–27). Se reconoce que la inmunonutrición enteral modifica la respuesta inmune, modifica los procesos inflamatorios y mejora la función intestinal con el propósito de evitar la translocación bacteriana (17).

Considerando: 1) la relevancia de la actividad del sistema inmune ante el acto quirúrgico; 2) la influencia de la inmunonutrición enteral en el manejo de las complicaciones post operatorias de pacientes oncológicos; 3) el riesgo que implica las hospitalizaciones prolongadas de pacientes oncológicos sometidos a cirugías mayores; y 4) los costos de hospitalización, esta investigación se propone, a partir de una revisión sistemática con metaanálisis, consolidar las evidencias científicas del abordaje inmunonutricional como parte del manejo de los pacientes con cánceres gastrointestinales sometidos a cirugías mayores. Específicamente, sustentar la utilización de inmunonutrientes como el omega-3, la glutamina, la arginina y los nucleótidos en la prescripción dietoterapéutica por vía enteral en este tipo de paciente, en las fases pre y post operatoria.

Tras evaluar el estado del arte a nivel nacional e internacional, se propone la siguiente pregunta de investigación para guiar la revisión sistemática ¿La suplementación con inmunonutrición enteral como estrategia nutricional disminuirá las complicaciones post operatorias y modificará los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria en los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales?

II. MARCO TEÓRICO

1. Bases teóricas

1.1 *Cáncer*

a. **Definición**

“Conjunto de células con potencial replicativo constitutivo, e independiente de las señales y necesidades del tejido, lo cual conduce alteraciones fisiológicas debido a acumulación de células anormales con la capacidad invadir localmente y de migrar a otros órganos, generando las metástasis” (28).

b. ***Tipos de cánceres***

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades clasifican a los tumores malignos basado en su localización específica, entre ellos: “tumores cabeza y cuello, colorrectal, cuello uterino, ginecológicos, hígado, linfoma, mama (seno), mesotelioma, mieloma, ovario, piel, próstata, pulmón, riñón y tiroides” (29,30).

c. **Sistema de estadificación TNM**

Este tipo de sistema de clasificación agrupa a los tipos de cáncer por estadios (0, I, II, III y IV), donde “T significa tamaño del tumor primario, N significa nódulos o ganglios linfático regionales y M significa metástasis a distancia” (30).

d. **Tratamientos médicos oncológicos**

Cirugía: Es el tratamiento de elección cuando los pacientes con cáncer se encuentran en los estadios iniciales para extirpar el tumor según su localización (11).

Quimioterapia y Radioterapia: Tienen la finalidad de disminuir el tamaño del tumor en un pre operatorio, como terapia neoadyuvante, y cumplen la función de eliminar las células cancerígenas post cirugía, como terapia adyuvante (11).

Inmunoterapia: Es la terapia donde se estimula al sistema inmunológico para reconocer y eliminar las células tumorales (11).

1.2 Tratamientos oncológicos en cánceres gastrointestinales

Entre los cánceres gastrointestinales más frecuentes se encuentran: cáncer gástrico, páncreas, hepático y colorrectal (30).

a. Cáncer gástrico

Este tipo de cáncer se clasifica por estadios (0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV) según TNM (Anexo 1). El tratamiento médico que se brinda a los pacientes incluye la cirugía (curativa o paliativa), la quimioterapia, el tratamiento multimodal (uso secuencial entre quimioterapia y radioterapia) y la radioterapia localizada (30).

b. Cáncer colorrectal

Este tipo de cáncer se clasifica por estadios (0, I, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IVA y IVB) según TNM, Sistema de Duke y Sistema MAC (Anexo 2, 3 y 4). El tratamiento médico que se ofrece para este tipo de neoplasia es la cirugía curativa, la

quimioterapia en el post quirúrgico o paliativa, y la radioterapia en el tratamiento primario o paliativo (30).

1.3 Cirugía oncológica gastrointestinal

a. Cirugías menores y mayores

Las cirugías menores se aplican en el cáncer de vesícula, cáncer de vías biliares, cáncer de intestino delgado, cáncer anal y cáncer anorectal. Estas son las que pueden generar menor número de complicaciones post operatorias (8,30).

Por su parte, las cirugías mayores se utilizan para tratar el cáncer esófago, cáncer gástrico, cáncer colon rectal, cáncer hepático, cáncer de vías biliares intrahepáticas y cáncer de páncreas, siendo las que pueden generar mayor número de complicaciones post operatorias (8,31).

b. Cáncer gástrico: El tratamiento quirúrgico incluye la resección curativa (gastrectomía parcial o total) y las resecciones paliativas (gastrectomía limitada). Este tipo de tratamiento conlleva a un déficit de vitamina B12 durante los años posteriores al acto quirúrgico (30). La quimioterapia de inducción, perioperatoria y post quirúrgica puede prescribirse junto con el tratamiento quirúrgico (30).

c. Cáncer colorrectal: El tratamiento quirúrgico para este tipo de tumores es la cirugía curativa. Se debe tener en cuenta la vascularización arterial según la localización del tumor. Se puede utilizar la prescripción médica de quimioterapia y radioterapia prequirúrgica (neoadyuvante) con el fin de

reducir el tumor, así como la quimioterapia postquirúrgica (adyuvante) para el cáncer de colon en estadio II y III (30).

1.4 Tratamiento nutricional en cirugía oncológica

a. Tratamiento médico nutricional pre operatorio

Es la primera fase del proceso de tratamiento médico nutricional quirúrgico oncológico. Este tratamiento preoperatorio se realiza mediante el protocolo ERAS, el cual incluye una serie de procedimientos como la optimización prequirúrgica, evitar ayuno preoperatorio prolongado, evitar laxantes, información, educación, consejería, evaluación y soporte nutricional. Se recomienda nutricionalmente que debe iniciarse entre los 5 a 7 días previos a la programación de la cirugía, con una suplementación de inmunonutrición enteral para evitar complicaciones en el post operatorio” (11,17,32).

b. Tratamiento médico nutricional post operatorio

Es la segunda fase del proceso de tratamiento médico nutricional quirúrgico oncológico. Este tratamiento post operatorio se realiza mediante el protocolo ERAS, el cual incluye una serie de procedimientos como prevención de náuseas y vómitos, utilización de procinéticos, realimentación post operatoria precoz, evitar opioides intravenosos, evitar usar sonda nasogástrica. Se recomienda nutricionalmente iniciar con un soporte artificial precoz cuando el paciente este hemodinámicamente

estable, luego del acto quirúrgico. Esto evita que se intensifique el estado hipercatabólico y metabólico presente mediante el aumento de proteína C reactiva, hiperglicemia y desnutrición proteica (11,31,32).

1.5 Inmunonutrición enteral

Es una suplementación enteral con efecto terapéutico sobre el estado nutricional y estado inmunológico del paciente quirúrgico. Esta contiene inmunonutrientes, los cuales son considerados como un tipo de fármaco nutriente, entre los que se encuentran la arginina, omega-3, glutamina y los nucleótidos (9,11).

a. Glutamina

Es un inmunonutrientes enteral que sirve de sustrato energético para el enterocito, con la finalidad de mejorar la función de la barrera intestinal, por otro lado, este nutriente es esencial para las células inmunes (linfocitos y macrófagos) para mejorar la función de la respuesta inmune (33).

a.1 Mecanismos bioquímicos y fisiológicos

La glutamina extracelularmente atraviesa la membrana plasmática y se convierte en α -cetoglutamato (AKG) a través de dos vías, las vías de la glutaminasa (GLS) I y II. Por el contrario, el glutamato deshidrogenasa (GDH) y la glutamina sintasa (GS) convierten AKG en glutamina o CO_2 a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) para proporcionar energía a las células (34,35).

La glutamina intracelular desempeña un papel importante en la homeostasis celular (anexo 5), no solo como precursor de la síntesis de proteínas, sino también por sus funciones nutricionales en el crecimiento celular, síntesis de glutatión, el metabolismo de los lípidos, la secreción de insulina entre otras (36,37).

a.2 Glutamina y cáncer

Este nutriente en estos últimos años ha sido considerado que tiene una estrecha relación frente al metabolismo de las células cancerígenas, esto se debe por el efecto Warburg, mostrando así las alteraciones oncogénicas involucradas en el proceso del glucolisis (35).

El metabolismo proporciona condiciones superiores para el crecimiento y proliferación de células tumorales. De acuerdo con el efecto Warburg (anexo 6), la glucosa tiende a oxidarse eventualmente a lactato en las células tumorales en lugar de acetil coenzima A (ac-COA) mientras proporciona grandes cantidades de ATP rápidamente. Durante el progreso de la glucólisis, G-6-P puede cambiar a 6-fosfato-gluconato (6-PG) y R-5-P, que generalmente aparecen en la ruta de las pentosas fosfato (PPP) (34).

El PPP puede sintetizar ácidos grasos, nucleótidos, NADPH y otros productos para promover el crecimiento y la división de tumores, entre los cuales NADPH puede

proteger a las células cancerosas del daño de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (33).

El crecimiento de las células cancerosas también requiere la descomposición de la glutamina. Ella ingresa a las células se convierte en glutamato mediante GLS, que es catalizada por glutamato deshidrogenasa (GLUD) y aspartato transaminasa o alanina (TA) en α -cetoglutarato (α -KG), aminoácidos y sales de amonio (38).

Esto se dar por la alteración en el microambiente de las células tumorales debido a la acumulación de lactato en este medio que estimula la activación de los macrófagos asociados a tumores (TAM) al fenotipo M2 y la activación de las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), además de la capacidad de las células T reguladoras (T reg) para utilizar lactato. Estas células inhiben los linfocitos T y las células asesinas naturales (NK) en el microambiente tumoral, lo que va en detrimento de su reconocimiento y destrucción de las células tumorales (39,40).

Por otro lado, en algunas investigaciones actuales se refieren sobre la función esencial de la glutamina en los tumores y que ellos presentan una variedad de factores como el tipo de tejido, la genética del tipo de cáncer, el microambiente de las células tumorales entre otras, las cuales influyen en la recuperación del paciente oncológico

cuando es suplementado después de recibir el tratamiento oncológico (38,39,41).

Esto puede deberse a que los diferentes pasos del metabolismo de la glutamina (el eje glutamina-AKG) están regulados por varios factores, lo que convierte al eje glutamina-AKG en un objetivo potencial para contrarrestar el cáncer (34,35).

a.3 Aplicación clínica

En estados catabólicos ante una injuria o condición quirúrgica es esencial este nutriente, debido a que su requerimiento aumenta en esta situación de estrés (42).

El fundamento metabólico y fisiopatológico (Anexo 7) de este inmunonutriente suplementado en el paciente oncológico post operado es que potencia la activación del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), modulado así su respuesta inmunológica tanto a nivel local o sistémico en el intestino, evitando así complicaciones post operatorias no infecciosas (fuga anastomótica o fistulas enterocutáneas). Por otro lado, esta suplementación generara la activación de los linfocitos T y B, estabilizado el conteo de linfocitos, % CD4, linfocitos T ayudadores y IL-2 evitando así complicaciones post operatorias infecciosas (neumonía, infección del sitio operatoria, complicaciones en la cicatrización de la herida post operatoria), alteraciones de la respuesta inflamatoria con

relación a los marcadores bioquímicos y disminuyendo la estancia hospitalaria (17,43) .

Por ende, la suplementación de este nutriente es clave para disminuir el grado de inflamación, prevenir apoptosis celular, mejorar la función inmunológica y gastrointestinal (44). La prescripción de este nutriente en pacientes hospitalizados sometidos a cirugías mayores es de 0,3 a 0,5 gramos por kilogramo de peso (9,11,17).

b. Arginina

Este inmunonutriente enteral es un aminoácido precursor del óxido nítrico y de síntesis de prolina que cumple la función de regenerar el tejido conectivo, adicionalmente modula la respuesta inflamatoria y promueve la cicatrización de las heridas post quirúrgicas (45).

b.1 Mecanismos bioquímicos y fisiológicos

Este nutriente da como resultado productos diversos (anexo 5) que incluyen óxido nítrico, urea, creatina, poliaminas, prolina, glutamato, agmatina y entre sus funciones metabólicas principales tenemos (46):

- La síntesis de péptidos y proteínas durante un crecimiento acelerado o estrés metabólico, se convierte un aminoácido esencial(47).
- El ciclo de la urea(48), es importante para transferir grupos amonio(45).

- Formación de óxido nítrico, es una principal función clínica que tiene la arginina, teniendo su función vasodilatadora en organismo (49).
- Formación de creatina, siendo esta una molécula que almacena energía, que es utilizada en momento donde se requiere(50).
- Estimulación del sistema endocrino por la función de la agmatina(46).
- Formación de otras sustancias como poliaminas, ornitina que es el encargado en la síntesis de la prolina y esta a su vez de la síntesis del colágeno, por otro lado, la ornitina también realiza la síntesis de glutamato, el cual produce a su vez glutamina(47).

b.2 Arginina y cáncer

La arginina es una parte importante de múltiples procesos biológicos y los estudios de investigación, se han demostrado su importancia para el crecimiento celular, pero se vuelve limitante en condiciones de regeneración rápida como es en el caso de las células cancerígenas (49).

Por lo tanto, la terapia de privación de arginina se está evaluando como un tratamiento complementario contra el cáncer, pero la arginina también es necesaria para el sistema inmunitario de las células malignas (45).

Existen varios estudios que mencionan que la arginina es necesaria para el crecimiento de células tumorales in vitro, analizando así que los tumores son auxotrófico e inductores de la autofagia o apoptosis celular en ausencia de la arginina (46) .

b.3 Aplicación clínica quirúrgica

Es importante la arginina en pacientes críticos y en estado de estrés. Por ende, el fundamento metabólico y fisiopatológico (Anexo 7) de este inmunonutriente suplementado en el paciente oncológico post operado es promover rápidamente la cicatrización de las heridas en después del acto quirúrgico, esto se realizaría a través de mecanismo de síntesis de prolina y colágeno evitando así complicaciones post operatorias infecciosas a causa de retraso de la cicatrización de la herida post operatoria(51). Por otro lado, esta suplementación modularía la respuesta inflamatoria a través de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T especializados, evitando así complicaciones post operatorias infecciosas como la infección del sitio operatorio, así mismo modularía las alteraciones de la respuesta inflamatoria con relación a los marcadores bioquímicos y disminuiría la estancia hospitalaria de estos pacientes oncológico (43,44).

Por consiguiente, la suplementación de inmunonutrición enteral con este nutriente ayuda a mejorar la función inmunológica y a la cicatrización de heridas quirúrgicas. La prescripción de este nutriente en pacientes hospitalizados sometidos a cirugías mayores es de 6 a 18 gramos al día (9,11,17).

c. Omega-3

Este inmunonutriente enteral está conformado por el ácido graso eicosapentaenoico (EPA) y el ácido graso docosahexaenoico (DHA), teniendo múltiples funciones como la regulación de la respuesta inflamatoria (52).

c.1 Mecanismos bioquímicos y fisiológicos

Los PUFA omega-3 juegan un papel esencial en la señalización celular, en la estructura celular y la fluidez de las membranas(52). Sus acciones casi siempre se deben a su conversión metabólica por los mediadores lipídicos. Los diversos eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas) tienen una variedad de acciones biológicas (anexo 5). Sin embargo, su papel en la inflamación y la inmunidad es el más investigado en comparación con otros aspectos de la salud (53).

Como se mencionó anteriormente, hay dos familias de PUFA relevantes: los grupos n-3 y n-6, los AGPI n-6 dan

lugar a mediadores inflamatorios mientras que los n-3 forman compuestos neutrales o antiinflamatorios.

En el proceso de la infección, la respuesta inmunitaria inherente activa PLA₂, COX-2 y 5-LOX, de modo que aumenta la capacidad de producción de eicosanoides. Por ende, la inflamación descontrolada es un factor significativo en una serie de enfermedades importantes, que incluyen problemas cardiovasculares, artritis, cáncer, síndrome metabólico, enfermedades neurológicas, dolor crónico, así como infecciones bacterianas o virales. Aunque la inflamación aguda suele ser protectora y autolimitada, si persiste es dañina.(53)

c.2 Omega – 3 y cáncer

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden prevenir o abordar significativamente las complicaciones relacionadas con el cáncer, dependiendo de la etapa del cáncer, desde la displasia hasta el carcinoma y la metástasis(52).

c.2 Aplicación clínica quirúrgica

El fundamento metabólico y fisiopatológico (Anexo 6) de este inmunonutriente enteral suplementado en el paciente oncológico post operado es atenuar la producción de las prostaglandinas inflamatorias y prostaciclina, esto puede darse debido a que la suplementación con el ácido graso eicosapentaenoico (EPA) regula la función inmunitaria,

regula la producción de los radicales libres y promueve el metabolismo de los eicosanoides, favoreciendo al estado inflamatorio, reduciendo e inhibiendo los transportadores de células inflamatorias y mediadores en el sitio de la injuria, por ende así evitaría las complicaciones post operatorias infecciosas (neumonía, infección del sitio operatoria, complicaciones en la cicatrización de la herida post operatoria) , alteraciones de la respuesta inflamatoria con relación a los marcadores bioquímicos (TNF- α y las interleucinas) y disminuiría la estancia hospitalaria(44,51). Por consiguiente, en el paciente quirúrgico estos contribuyen a mejorar la función inmunológica, al reducir la síntesis de prostaciclina y prostaglandinas, lo cual regula la respuesta inflamatoria ante el acto quirúrgico. La prescripción de este nutriente en pacientes hospitalizados sometidos a cirugías mayores es de 1 a 3 gramos al día (9,11,17).

d. Nucleótidos

Este nutriente metabólicamente es derivado de las purinas y pirimidinas (anexo 5), su alteración metabólica tiene una estrecha relación con los pacientes oncológicos porque tiene una amplia gama de procesos en las células cancerígenas (54). En el paciente oncológico quirúrgico contribuye al recambio de los tejidos como mucosa intestinal, linfocitos, entre otros. Este nutriente modula la respuesta ante la

infección en la herida post operatoria favoreciendo la síntesis de inmunoglobulinas y linfocitos (11,17).

1.6 Trastornos médico oncológicos en las cirugías post operatorias gastrointestinales

a. Respuesta inflamatoria en el post operatorio

Entre los marcadores de la respuesta inflamatoria que se detectan con mayor frecuencia en los pacientes oncológicos post operados con cirugías gastrointestinales, se incluyen las alteraciones séricas de la proteína C reactiva (PCR), las citocinas inflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), la albumina y leucocitosis, cuyos valores dependerán de las complicaciones propias del procedimiento realizado en la cirugía (55).

b. Complicaciones médicas en el post operatorio

Entre las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos post operados con cirugías gastrointestinales se incluyen: complicaciones infecciosas (fiebre y leucocitosis), complicaciones no infecciosas (dolor en la herida, acumulación de suero, eventraciones, queloides y cicatrices hipertróficas), gastrointestinales (fallas en la nutrición enteral), herida quirúrgica (infección, dehiscencia o fuga anastomótica y drenaje de absceso), pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, renales y hematológicas. Debemos tener en cuenta estas alteraciones para evitar

complicaciones severas propias de tratamiento médico oncológico y disminuir la tasa de mortalidad (31,56,57) .

2. Antecedentes

2.1 *Antecedentes en el mundo*

Moya y cols. (58), en 2016, en una investigación con diseño ECA compararon la nutrición enteral y la inmunonutrición enteral (arginina, omega - 3 y nucleótidos) en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a resección quirúrgica en un estudio multicéntrico, en una muestra de 264 pacientes. El resultado indicó que la inmunonutrición disminuye las complicaciones infecciosas de la herida operatoria (grupo control 23,8 % vs. grupo experimental 10,7 %, $p < 0,001$).

En 2017, Martin y cols. (59) en una investigación con diseño ECA evaluaron la eficacia de la inmunonutrición enteral (arginina, omega - 3 y nucleótidos) en la fase preoperatoria en 71 pacientes oncológicos sometidos a cirugía gastrointestinal. Este tratamiento nutricional disminuyó las complicaciones post operatorias y la estancia hospitalaria (grupo control 10,7 días vs. grupo experimental 17,4 días, $p = 0,01$), además de mejorar el índice de riesgo nutricional (grupo control -12,6 % vs. grupo experimental -16,2 %, $p = 0,03$) y los niveles de albumina sérica (grupo control -1,1 mg/dl vs grupo experimental -1,5 mg/dl, $p < 0,01$).

Manzanares y cols. (60), en una investigación en el 2017 con diseño ECA evaluaron la inmunonutrición oral preoperatoria en 84 pacientes con cáncer colorrectal operados. Este estudio ECA se evidenció que la suplementación basada en fórmulas inmunomoduladoras (arginina, omega - 3 y nucleótidos) disminuye la estancia (grupo experimental 12,7 días \pm 8,3; $p=0,598$) y los costos hospitalarios (grupo experimental 7661.7 € \pm 5270,8; $p=0,714$), aunque estas diferencias no fueron significativas.

En el año 2018, Cheng y cols. (61) se realizó una investigación con diseño de revisión sistemática con metaanálisis que compararon la inmunonutrición enteral (arginina, glutamina, omega - 3 y nucleótidos) y la nutrición enteral en pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico. Consideraron siete estudios con un total de 583 pacientes, obteniendo como resultado que la inmunonutrición enteral disminuye significativamente las complicaciones post operatorias (RR 0,29; $p=0,001$) y modula la respuesta inflamatoria (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica-SIRS; DM -0,89 días; $p=0,005$).

En el año 2018 Guan y cols. (62) se realizó una investigación con diseño de revisión sistemática con metaanálisis que incluyó cuatro estudios de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con un total de 299 pacientes, donde se evaluó la utilización de la inmunonutrición enteral (arginina, omega - 3 y nucleótidos) en

pacientes oncológicos con cirugía pancreático-duodenectomía. El estudio demostró la disminución de la incidencia de complicaciones infecciosas en la fase post operatoria (RR 0,58; $p=0,02$) y una menor estancia hospitalaria (DM -1,79 días; $p=0,03$).

Mudge y cols. (63) en el año 2018, realizaron una investigación con diseño ECA multicéntrico donde evaluaron, en 278 pacientes, el impacto de la inmunonutrición enteral (arginina, omega - 3 y nucleótidos) y la nutrición enteral en pacientes sometidos a resección quirúrgica por cáncer de esófago. La implementación de la inmunonutrición en la fase pre operatorio (grupo control 37 % vs. grupo experimental 51 %; $p=0,187$) y post operatoria (grupo control 34 % vs. grupo experimental 40 %; $p=0,187$) no presenta efecto significativo sobre la incidencia de complicaciones infecciosas.

Miyauchi y cols. (64) en el año 2018, en una investigación en con diseño ECA, donde evaluaron el efecto de la inmunonutrición enteral a base de omega-3, arginina y nucleótidos en la etapa pre operatoria en pacientes oncológicos sometidos de duodeno-pancreatectomía, en un total de 30 pacientes. No se obtuvieron resultados significativos respecto a la aplicación de la inmunonutrición post operatoria y las complicaciones infecciosas en los pacientes hospitalizados.

Peters y cols. (65) en el año 2018, realizaron una investigación con diseño ECA multicéntrico con nutrición enteral

suplementada con omega-3 frente a nutrición enteral sola, en 280 pacientes oncológicos sometidos a cirugía colorrectal. Se obtuvo como resultado que no hay diferencias significativas respecto a las complicaciones post operatorias (fuga anastomótica en el grupo control 8 % vs. grupo experimental 9 %; $p=0,81$).

Adiamah y cols. (66) en el año 2019, se realizó una investigación con diseño de revisión sistemática sin metaanálisis, donde se evaluó el impacto de la nutrición inmunomoduladora pre-operatoria en pacientes operados con cáncer gastrointestinal. Consideraron 16 estudios con un total de 1387 pacientes. Demostraron que en el cáncer gástrico, pancreático y colorrectal hay un efecto favorable respecto a la utilización de la inmunonutrición enteral con omega-3, arginina y nucleótidos en la cirugía gastrointestinal, lo cual redujo la estancia hospitalaria (DM -1,57 días; $p=0,0007$) y las complicaciones por infecciones (OR 0,52; $p<0,0001$).

Según Ashida y cols. (67) en el año 2019, en una investigación en con diseño ECA, donde evaluaron a la suplementación enteral enriquecida con ácido eicosapentaenoico en el pre y post operatorio de duodeno-pancreatectomía en este estudio, con 20 pacientes oncológicos incluidos, no modifica significativamente la incidencia de complicaciones infecciosas (grupo control 78 % vs. grupo experimental 55 %, $p=0,37$) en la etapa posterior a la operación.

2.2. Antecedentes en el Perú

Lino y Vásquez (68) en el año 2018, se realizó una investigación de diseño *umbrella review*, que tuvo como objetivo comparara la nutrición parenteral y la nutrición enteral en pacientes quirúrgicos gastrointestinal. Consideraron 10 revisiones sistemáticas con un total de 284 estudios ECA, evidenciando que el 80 % de fuerza de recomendación de la revisión señala que la nutrición enteral reduce el tiempo de permanencia en el hospital y las complicaciones post operatorias, a la par que mejora la calidad de vida, respecto a la nutrición parenteral.

Uribe (69) en el año 2014, se realizó una investigación de diseño observacional, descriptiva de asociación cruzada y retrospectivo, que tuvo como objetivo determinar la relación entre tipo de nutrición enteral y recuento total de linfocitos preoperatorios con complicación post operatoria en pacientes con cáncer gastrointestinal. Consideraron 35 historias clínicas en el estudio, el 65,7 % fueron diagnosticados con cáncer gástrico y el 34,3 % con cáncer de colon. Dando como resultado significativo en las complicaciones post operatorias (grupo control: formula polimérica 82,4 % vs. grupo experimental: formula inmunomoduladora 17.6 %, $p=0,020$) en pacientes con cáncer gastrointestinal. Se concluye que la suplementación con inmunonutrición (arginina, nucleótidos y

omega 3) durante 7 días reduce la incidencia de complicaciones post operatorias al inicio del periodo mediato.

III. OBJETIVOS / HIPOTESIS

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Evaluar, a partir de una revisión sistemática con metaanálisis, el efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales para disminuir las complicaciones post operatorias y modificar los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria.

1.2. Objetivos específicos

1. Identificar el efecto de la inmunonutrición enteral basada en omega-3, arginina, glutamina y nucleótidos, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, para disminuir las complicaciones post operatorias en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales.
2. Describir el efecto de la inmunonutrición enteral basada en omega-3, arginina, glutamina y nucleótidos, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, para modificar los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria en

pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales.

3. Evaluar la calidad de evidencia científica, utilizada para medir el efecto de la inmunonutrición enteral sobre las complicaciones post operatorias e indicadores bioquímicos en la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales.

2. Hipótesis

Hi: La inmunonutrición enteral reduce las complicaciones post operatorias y modifica los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria en los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales, basado en una revisión sistemática con metaanálisis

H0: La inmunonutrición enteral no reduce las complicaciones post operatorias y modifica los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria en los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales, basado en una revisión sistemática con metaanálisis

IV. METODOLOGIA

1. Diseño de Estudio

La siguiente investigación se realizó tomando en cuenta las recomendaciones para la realización de revisiones sistemáticas de intervención del manual del grupo Cochrane (70). The

Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org. y la guía actualizada para el reporte de revisiones sistemáticas PRISMA en su actualización de 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA, por sus siglas en inglés) Anexo 11 (71–73).

El presente trabajo es una investigación secundaria de tipo revisión sistemática de intervenciones con metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA's).

2. **Población y Muestra**

El presente trabajo incluyo para su análisis estudios primarios de tipo ECA's, los criterios de inclusión pueden consultarse a detalle más adelante en este documento en la sección 5 “criterios de inclusión y exclusión de los estudios”.

3. **Variables**

3.1. *Variable independiente*

a. **Inmunonutrición enteral**

- **Definición conceptual:** Estrategia terapéutica basada en la administración de inmomoduladores enterales, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, para influir en la actividad del sistema inmune de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica mayor.
- **Definición operacional:** Suplementación con nutrientes inmomoduladores enterales, como omega-3, arginina,

glutamina y nucleótidos, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, antes y/o después de la intervención quirúrgica, en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y colon.

3.2. Variable dependiente

a. Respuesta inflamatoria

- **Definición conceptual:** Respuesta del sistema inmune y vascular a la influencia de agentes microbianos y no microbianos que altera la homeostasis tisular.
- **Definición operacional:** Modificación del conteo leucocitario, albúmina y marcados séricos de la inflamación, en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y colon, sometidos a una intervención quirúrgica mayor gastrointestinal que recibieron una terapia de inmunonutrición enteral.

b. Complicaciones post operatorias

- **Definición conceptual:** Es una complicación infecciosas y no infecciosas post un acto quirúrgico que se relaciona a una alteración en la herida post operatoria generando una respuesta local o respuesta sistémica en el curso progresivo de recuperación en el paciente quirúrgico.
- **Definición operacional:** Todos aquellos eventos de interés listados a continuación; i) Complicaciones post operatorias infecciosas y no infecciosas; ii) estancia

hospitalaria; iii) mortalidad por todas las causas y iv) efectos secundarios de la suplementación con inmunonutrición en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y/o colon, sometidos a una intervención quirúrgica mayor.

Como variables dependientes se utilizaron los resultados primarios y secundarios objetivo de la revisión sistemática con metaanálisis. Siendo los “outcomes” primarios:

1. Complicaciones infecciosas
2. Cambios respuesta inflamatoria
 - Concentración de proteína C reactiva
 - Concentración de TNF- α y IL6
 - Concentración de albúmina
 - Conteo Leucocitario / Linfocitario
 - CD4, CD8 y razón CD4/CD8

Mientras que los “outcomes” secundarios de la revisión sistemática con metaanálisis incluyeron:

1. Complicaciones no infecciosas
2. Estancia hospitalaria
3. Mortalidad

4. Operacionalización de las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
INMUNONUTRICION ENTERAL (VARIABLE INDEPENDIENTE)	Estrategia terapéutica basada en la administración de inmomoduladores enterales, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, para influir en la actividad del sistema inmune de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica mayor.	Administración de nutrientes inmunomoduladores enterales, como omega-3, arginina, glutamina y nucleótidos, utilizados de manera individual o en sus combinaciones, antes y/o después de la intervención quirúrgica, en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y colon.	<ul style="list-style-type: none"> • Administración de inmunonutrientes de manera individual antes y/o después de la intervención quirúrgica • Administración de inmunonutrientes de manera combinada antes y/o después de la intervención quirúrgica 	Nominal dicotómica (aplicación o no de la inmunonutrición enteral)

<p>RESPUESTA INFLAMATORIA (VARIABLE DEPENDIENTE)</p>	<p>Respuesta del sistema inmune y vascular a la influencia de agentes microbianos y no microbianos que alteran la homeostasis tisular.</p>	<p>Modificación del conteo leucocitario, albúmina y marcados séricos de la inflamación, en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y colon, sometidos a una intervención quirúrgica mayor gastrointestinal que recibieron una terapia de inmunonutrición enteral.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Concentración de proteína C reactiva 2) Concentración de citocinas inflamatorias 3) Concentración de albúmina 4) Conteo Leucocitario / Linfocitario 5) CD4, CD8 y razón CD4/CD8 	<p>Razón (Valores de cada indicador al aplicar la inmunonutrición enteral)</p>
<p>COMPLICACIONES POST OPERATORIAS (VARIABLE DEPENDIENTE)</p>	<p>Complicación infecciosa o no infecciosa después del acto quirúrgico que se relaciona con la alteración de la herida y que genera una respuesta local o sistémica durante la recuperación del paciente quirúrgico.</p>	<p>Todos aquellos eventos de interés listados a continuación; i) Complicaciones post operatorias infecciosas y no infecciosas; ii) estancia hospitalaria; iii) mortalidad por todas las causas y iv) efectos secundarios de la suplementación con inmunonutrición en pacientes hospitalizados con cáncer gástrico y/o colon, sometidos a una intervención quirúrgica mayor.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Complicaciones infecciosas 2) Complicaciones no infecciosas 3) Estancia hospitalaria 4) Mortalidad 	<p>Nominal politómica (incremento, reducción o no modificación de la incidencia de cada indicador al aplicar la inmunonutrición enteral)</p>

5. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos controlados aleatorizados para esta revisión fueron los siguientes:

5.1. Criterios de inclusión

- Estudios en cualquiera de los siguientes idiomas; inglés, español o portugués. Para la estrategia de búsqueda no se realizaron restricciones del tiempo de las publicaciones.
- ECA realizados en pacientes con cáncer gástrico y/o cáncer colon que han recibido en al menos uno de los grupos de intervención suplementación con inmunonutrición por vía enteral, en el pre y/o post operatorio.

5.2. Criterios de exclusión

- ECA con soporte de inmunonutrición mixta, parenteral o combinada con minerales y/o vitaminas.
- ECA en pacientes con cáncer gástrico y/o cáncer colon que han recibido inmunonutrición enteral, en el perioperatorio

6. Proceso de recolección y análisis de la información

6.1. Recolección de información

Para recolectar la información se realizó una estrategia de búsqueda con la ayuda de un experto en búsquedas bibliográficas que para la identificación de ensayos clínicos controlados se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible recomendada por el grupo Cochrane para ensayos

clínicos en las revisiones sistemáticas de intervención, y tratamientos en casos de cáncer (ver Anexo 9). Se seleccionaron de artículos que respondan a la pregunta de investigación, basado en el título del artículo científico, y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. El algoritmo de selección se basó en palabras claves y términos MeSH y DeCS en correspondencia con la pregunta de investigación, el cual fue realizado mediante la estrategia PICO (Anexo 8). Se consultaron las bases de datos Medline a través de Ovid, Cochrane (Central), Scopus, Web of Science y EMBASE. Adicionalmente se dispuso de una búsqueda manual de los 200 primeros resultados en los siguientes motores de búsqueda como Google Académico y Trip Data Base. Todos los archivos obtenidos de las estrategias de búsqueda fueron trabajados en Rayyan © en su última versión web de 2023.

Los artículos científicos se filtraron considerando los criterios de exclusión y se eliminaron aquellos alojados en más de una base de datos, por el criterio de duplicidad con el programa Rayyan©. El segundo tamizaje se realizó con base en los títulos y resúmenes de los artículos. Finalmente, el tercer tamizaje fue bajo la lectura completa del texto de cada uno de los artículos.

Adicionalmente, esta revisión sistemática con metaanálisis, fue realizada con la participación de cuatro investigadores especialistas en nutrición clínica y soporte nutricional: primer

revisor, el tesista y Licenciado en Nutrición Paulo Recoba Obregón (PR) de Perú, que actualmente labora como docente universitario en la “Universidad Científica del Sur (UCS)”, “Universidad Le Cordon Blue (ULCB)” y la “Universidad Privada del Norte (UPN)” , segundo revisor, el Magister y Licenciado en Nutrición Gonzalo Rivera (GR) de Chile, que actualmente labora como docente universitario y co-investigador en el Laboratorio de investigación avanzada en nutrición y salud de la “Universidad Finis Terrae”, tercer revisor, la Magister y Licenciada en Nutrición Laura Joy (LJ) de Paraguay, que actualmente labora asistencialmente en el Instituto Nacional del Cáncer (INCAN) en Paraguay y es docente de Posgrado de la especialidad en nutrición clínica con mención en nutrición oncológica de la “Universidad Norbert Wiener (UNW)” en Perú , cuarto revisor, Licenciada en Nutrición Leslie Suazo (LS) de Bolivia, que actualmente labora asistencialmente en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japones de Sucre.

El primer y segundo revisor seleccionaron independientemente y extrajeron independientemente los datos de los estudios incluidos. En caso de discrepancias se resolvió a través de un tercer revisor (Laura Joy o Leslie Suazo).

El quinto participante es el Dr. Juan Gómez (JG), de México quien ayudó con las estrategias de búsqueda, el acceso a las

librerías, revisión metodológica, y análisis de los datos para la construcción de metaanálisis. Todos los participantes en la revisión declaran no tener ningún conflicto de interés.

Se siguió las pautas de la guía del manual Cochrane (70), adicionalmente se consideró la guía PRISMA 2020 (Anexo 11) para el reporte de toda la revisión sistemática (71–73).

6.2. *Análisis de la información*

Una vez identificadas los artículos de ECA con respecto al tema de investigación, dos revisores (PR y GR) evaluaron de manera doble e independiente el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB-2) basada en los criterios descritos del manual Cochrane (70), siendo expresados a través del riesgo de sesgo por porcentajes y riesgo de sesgo por análisis individual. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso, en el que arbitraron los otros autores (LJ y LS).

Los artículos, se agruparon en el Anexo 12 y se resumió la información sobre los datos de la publicación que refieren a los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico, los cuales incluyeron: autor, año, referencia, diseño de investigación, país, edad de los pacientes en años (grupo experimental / grupo control), población / muestra, elementos de inmunonutrición enteral,

iniciación de la inmunonutrición enteral, total de tratamiento del apoyo nutricional (días), modo de alimentación enteral y financiación / conflicto de interés.

Por otro lado, en el anexo 13 se resumió la información sobre los datos de la publicación de los resultados en los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico, los cuales incluyeron: autor, año, referencia, diagnóstico médico, población / muestra, regímenes de intervención del grupo experimental, regímenes de intervención del grupo control, resultados reportados de la respuesta inflamatoria, resultados reportados de las complicaciones post operatorias y efectos secundarios / mortalidad.

Para evaluar la evidencia científica de los artículos seleccionados se consideró el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) con metaanálisis y los datos se resumieron de forma narrativa, este incluyó dos evaluaciones: la certeza de la evidencia y la fuerza de recomendación (74–76), como se muestra en el anexo 14 el resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia de recomendación, incluyeron: desenlaces, efectos absolutos anticipados, efecto relativo (95% CI) , N° de participantes (estudios), certeza de la evidencia (GRADE) y comentarios. Dos autores (PR y JG) realizaron las calificaciones GRADE y

cualquier diferencia se resolvió por consenso de todos los autores.

La certeza de la evidencia es clasificada mediante el grado de calidad de evidencia en alto, moderado, bajo y muy bajo (76,77) según el anexo 15, los cuales son influenciados en su clasificación por los factores que determinan la calidad de la evidencia para la revisión sistemática con metaanálisis (75) como se muestra en el anexo 16, utilizando para la evaluación el software GRADE pro guideline development tool (GRADE pro GDT).

Mientras que para el resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la fuerza de recomendación se utilizó el formato del anexo 17, que incluye desenlaces, fuerza de recomendación y comentarios con relación al tratamiento quirúrgico relacionado a las complicaciones post operatorias y respuesta inflamatoria.

La fuerza de recomendación se clasifica en fuerte y débil (76,78) según las implicancias para diferentes usuarios de guías (para el paciente, para los médicos y para los hacedores de políticas) descritas en el anexo 18. Adicionalmente influyen sobre la fuerza de recomendación los factores que determinan la dirección (76,78), dando así una clasificación fuerte a favor, débil / condicional a favor, débil / condicional en contra y fuerte en contra según lo descrito en el anexo 19.

Se realizaron metaanálisis con efectos fijos por medio de Mantel-Hanzel para los resultados dicotómicos, por ejemplo, las complicaciones post operatorias infecciosas si vs no. Mientras que para las variables continuas se analizaron con el inverso de la varianza de los outcomes primarios y secundarios con la herramienta RevMan© en su versión 5. Todos los modelos incluyeron la estimación del efecto con sus intervalos de confianza al 95% y fueron considerador significativos con valores de $p < 0.05$ y valores de heterogeneidad por debajo del 50%. Tanto modelos de efectos fijos como aleatorios fueron conducidos para cada uno de los metaanálisis como parte del análisis de sensibilidad.

Por último, se tuvo en cuenta el anexo 20 para las representaciones sugeridas de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones al momento de colocar los datos resumidos de forma narrativa.

7. Consideraciones éticas

Se tuvo en consideración los lineamientos éticos de la Universidad Científica del Sur (UCSUR). En este sentido, se consideró los artículos de ECA, que cumplan con los principios éticos.

Una vez que se otorgó la aprobación de protocolo de tesis en la UCSUR (Anexo 21), la revisión sistemática se registró en PROSPERO (Anexo 22) con el siguiente código CRD42022300675

y se encuentra disponible en el siguiente link:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022300675.

V. RESULTADOS

1. Descripción de los estudios

1.1 *Resultados de la búsqueda*

Se identificaron 1602 publicaciones científicas sobre el tema de investigación, seleccionados con base en el análisis de los títulos y los resúmenes.

Mediante el programa Rayyan y el gestor Endnote 2020, se eliminaron 1208 artículos por criterio de duplicidad en diferentes bases de datos y además se excluyó a 343 publicaciones científicas debido a que no cumplía con los criterios de inclusión. Finalmente, se dispuso de un total de 51 artículos científicos que presentaron texto completo, los cuales se evaluaron y se determinó su elegibilidad. De los seleccionados, 18 artículos ECA son coherentes con la pregunta de investigación con respecto al tema de inmunonutrición enteral en pacientes con cirugía oncológica y cumplieron con los criterios de inclusión. De estos artículos, 13 corresponden a la intervención nutricional en pacientes con cáncer gástrico y 5 a pacientes con cáncer de colon (Figura 1).

a. Diagrama de flujo Prisma

En la Figura 1 se muestra un diagrama que organiza los procesos de identificación, cribado, exclusión y estudios incluidos para la revisión, los cuales fueron considerados para la selección de artículos que se incluyeron en la revisión sistemática. Adicionalmente se describen las causas que llevaron a la exclusión de 33 artículos.

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros

Identificación de estudios a través de otros métodos

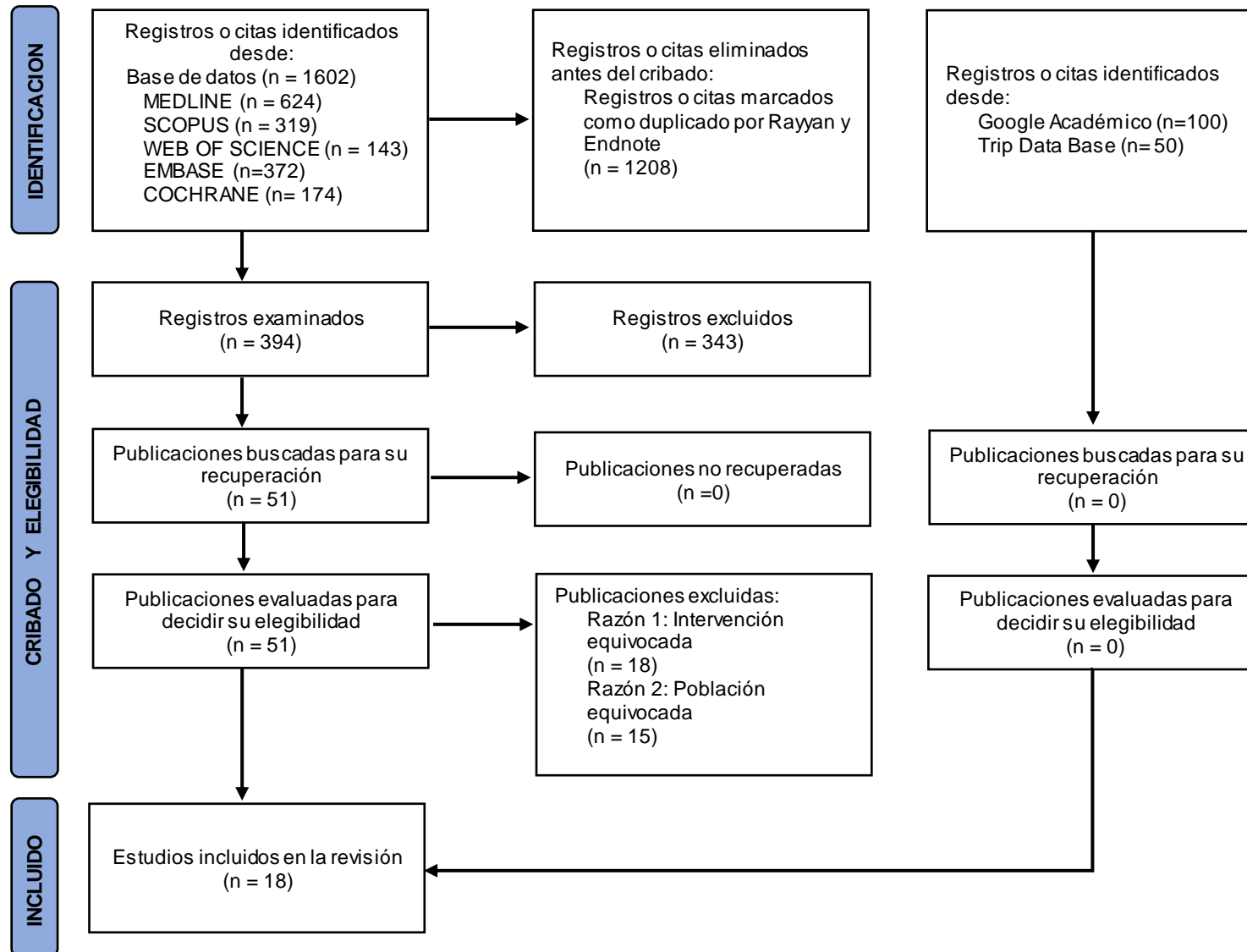


Figura 1. Diagrama de flujo Prisma para la selección de los artículos para el estudio.

1.2 Estudios incluidos

En esta investigación de revisión sistemática estuvo conformada por 18 estudios de ECA que cumplieron con los criterios de inclusión, con un total 1768 participantes analizados para evaluar la eficacia de la inmunonutrición enteral vs nutrición enteral estándar.

1.3 Diseño del estudio

En esta investigación de revisión sistemática se incluyeron estudios de investigación de tipo ECA simple ciego o doble ciego, con una generación de secuencia aleatoria en los participantes para el grupo control o el grupo experimental.

1.4 Lugar de procedencia del estudio (Ubicación)

Todos los estudios evaluados son internacionales: uno sudamericano (5,5 %), nueve asiáticos (50 %) y ocho europeos (44,5 %). En el caso de la terapéutica pre y post quirúrgica con inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer gástrico, se analizó un trabajo sudamericano (7,7 %), 4 europeos (30,8%) y ocho asiáticos (61,5 %). Por último, la terapéutica pre y post operatoria con inmunonutrición enteral en paciente con cáncer colon, se analizaron cuatro trabajos de procedencia europea (80 %) y uno asiático (20 %).

1.5 Participantes

Esta revisión sistemática con metaanálisis cuenta con el análisis de 18 estudios ECA con 1768 participantes (grupo de experimental: 869 participantes y grupo control: 899

participantes), de los cuales 13 artículos ECA con 1197 participantes (grupo de experimental: 584 participantes y grupo control: 613 participantes) fueron incluidos para la evaluación de paciente oncológico gástrico en su terapia pre y post operatoria; y 5 artículos ECA con 571 participantes (grupo de experimental: 285 participantes y grupo control: 286 participantes) fueron incluidos para la evaluación de paciente oncológico de colon en su terapia pre y post operatoria.

2. Descripción de los datos de publicación

2.1 Datos de la publicación

La información derivada de los artículos que refieren el tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer gástrico se muestra en la Tabla 1; y el tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer de colon aparece en la Tabla 2.

Tabla 1: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de Pacientes en Años (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación / Conflicto de interés
"Fujitani (2012)"(79)	Ensayo clínico aleatorizado	JAPON	GE: 64 (26-78) / GC: 65 (30-79)	POBLACIÓN: 231 Pacientes MUESTRA: GE: 120 Pacientes / GC: 111 Pacientes	Arginina / ácidos grasos poliinsaturados / nucleótidos	PRE OPERATORIO Antes de 5 días del acto quirúrgico D. Inicio: 1000 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 5 días	Vía oral	La inmunonutrición (Impacty) fue comprada por el Grupo de Estudio de Quimioterapia del Cáncer Gastrointestinal de Osaka No se reportan conflicto de interés
"Okamoto (2009)"(80)	Ensayo clínico aleatorizado	JAPON	GE: 66,9±11,5 / GC: 70,9±13,2	POBLACIÓN: 60 Pacientes MUESTRA: GE: 30 Pacientes / GC: 30 Pacientes	Arginina / omega-3 / nucleótidos	PRE OPERATORIO Antes de 7 días del acto quirúrgico D. Inicio: 750 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 7 días	Vía oral	No se reporta financiamiento No se reportan el conflicto de interés
"Feijo (2019)"(81)	Ensayo clínico aleatorizado	BRASIL	GE y GC: 58 (40-70)	POBLACIÓN: 68 Pacientes MUESTRA: GE: 34 Pacientes / GC: 34 Pacientes	omega-3	PRE OPERATORIO Antes de 30 días del acto quirúrgico D. Inicio: 400 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 30 días	Vía oral	Apoyo en la realización con el Instituto Nacional del Cáncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) y al Servicio de Nutrición del INCA No se reportan el conflicto de interés

Tabla 1: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (continuación)

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de Pacientes en Años (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación / Conflicto de interés
"Iida (2017)" (82)	Ensayo clínico aleatorizado	JAPON	GE: 65,3 (30-80) / GC: 65,1 (31-79)	POBLACIÓN: 123 Pacientes MUESTRA: GE: 63 Pacientes / GC: 60 Pacientes	omega-3	PRE OPERATORIO Antes de 7 días del acto quirúrgico D. Inicio: No reporta D. Final: No reporta POST OPERATORIO Después del acto quirúrgico cuando se inicia la ingesta oral D. Inicio: No reporta D. Final: No reporta	Pre operatorio 7 días Post operatorio 21 días	Vía oral	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés
Ma (2018) (83)	Ensayo clínico aleatorizado	CHINA	GE: 60,24±12,26 / GC:62,0±9,8	POBLACIÓN: 34 Pacientes MUESTRA: GE: 17 Pacientes / GC: 17 Pacientes	Arginina / glutamina / omega -3	PRE OPERATORIO Antes entre 3 a 5 días del acto quirúrgico D. Inicio: 400 ml/24 h D. Final: 400 ml/24 h POST OPERATORIO Después de 3 días del acto quirúrgico D. Inicio: 20 ml/h (Po3) 400 ml/24h (Po4) D. Final: 1200 ml/24h (Po14)	Pre operatorio 3 a 5 días Post operatorio 12 días	Pre operatorio Vía oral Post operatorio Nutrición enteral por yeyunostomía	Apoyado por subvenciones a través de fondos del Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Hospital Universitario Médico de Kaohsiung. Declaran no tener conflicto de interés

Tabla 1: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (continuación)

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de Pacientes en Años (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación / Conflicto de interés
"Li (2020)" (84)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	CHINA	GE: 57,32 ± 10,19 / GC: 55,02 ± 9,61	POBLACIÓN: 124 Pacientes MUESTRA: GE: 62 Pacientes / GC: 62 Pacientes	Arginina / Glutamina / Omega-3 / Nucleótidos	Post operatorio Después de 5 días del acto quirúrgico D. Inicio: 16 ml/h (384 ml/24h) D. Final: 80 ml/h (1920 ml/24h)	Post operatorio 5 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	El estudio fue apoyado por el Proyecto de apoyo a la ciencia y la tecnología de la provincia de Sichuan Declaran no tener conflicto de interés
"Scislo (2018)" (85)	Ensayo clínico aleatorizado	POLONIA	GE: 62,6 / GC: 62,9	POBLACIÓN: 98 Pacientes MUESTRA: (GE: 44 Pacientes / GC: 54 Pacientes)	Arginina / Glutamina / Ácidos grasos poliinsaturados	Post operatorio Entre 8 a 16 h después del acto quirúrgico D. Inicio: 10-20 ml/h (240-480 ml/24h) D. Final: 90-100 ml/h (2160-2400 ml/24h)	Post operatorio 6 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	El estudio se realizó como trabajo estatutario en la Universidad Jagiellonian, Cracovia, Polonia / Fondo: Collegium Medicum de la Universidad Jagiellónica Declaran no tener conflicto de interés
"Marano (2013)" (86)	Ensayo clínico aleatorizado	ITALIA	GE: 66,6 (55-78) / GC: 65,1 (49-83)	POBLACIÓN: 109 Pacientes MUESTRA: (GE: 54 Pacientes / GC: 55 Pacientes)	Arginina / Omega-3 / Nucleótidos	Post operatorio Después de las 6 h del acto quirúrgico D. Inicio: 10 ml/h (240 ml/24h) D. Final: 80 ml/h (1920 ml/24h)	Post operatorio 7 días	Nutrición enteral por yeyunostomía	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés
"Klek (2017)" (87)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	POLONIA	GE: 62,8 / GC: 63	POBLACIÓN: 99 Pacientes MUESTRA: (GE: 45 Pacientes / GC: 54 Pacientes)	Arginina / Glutamina / Ácidos grasos poliinsaturados	Post operatorio Después de las 12 h del acto quirúrgico D. Inicio: 20 ml/h (480 ml/24h) D. Final: 100 ml/h (2400 ml/24h)	Post operatorio 7 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	El estudio se realizó de forma independiente sin patrocinio externo. Se obtuvo un pequeño apoyo financiero de la Facultad de Medicina de la Universidad Jagiellonian Declaran no tener conflicto de interés

Tabla 1: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (continuación)

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de Pacientes en Años (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Elementos de Inm unonutrición enteral	Iniciación de la Inm unonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación/ Conflicto de interés
"Farreras (2005)" (88)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	ESPAÑA ESPAÑA	GE: 66,7 ± 8,3 / GC: 69,2 ± 13,8	POBLACIÓN: 60 Pacientes MUESTRA: GE: 30 Pacientes / GC: 30 Pacientes	Arginina / Omega-3 / Nucleótidos	Post operatorio Después de las 12 h – 18 h del acto quirúrgico D. Inicio: No reporta D. Final: 65 ml/h (1560 ml/24h)	Post operatorio 7 días	Nutrición enteral por yeyunostomía	Este estudio fue financiado en parte por Novartis Consumer Health (España). No se reportan el conflicto de interés
"Chen (2005)" (89)	Ensayo clínico aleatorizado	CHINA	GE y GC: 59,03±12,55 (31–75)	POBLACIÓN: 40 Pacientes MUESTRA: (GE: 20 Pacientes / GC: 20 Pacientes)	Arginina / Glutamina	Post operatorio Entre 24 h después del acto quirúrgico D. Inicio: No reporta D. Final: No reporta	Post operatorio 9 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés
"Liu (2012)" (90)	Ensayo clínico aleatorizado	CHINA	GE: 57,3 ± 7,1 / GC: 58,4 ± 6,3 / GB: 56,2 ± 6,7	POBLACIÓN: 78 Pacientes MUESTRA: (GE: 28 Pacientes / GC: 24 Pacientes /GB: 26 Pacientes)	Arginina / Glutamina	Post operatorio Después de las 48 h del acto quirúrgico D. Inicio: No reporta D. Final: No reporta	Post operatorio 12 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés
Zhao (2013) (91)	Ensayo clínico aleatorizado	CHINA	GE: 59 (42-73) / GC: 57 (45-74)	POBLACIÓN: 73 Pacientes MUESTRA: (GE: 37 Pacientes / GC: 36 Pacientes)	Arginina	Post operatorio Después el primer día del acto quirúrgico D. Inicio: 3-4 ml/min D. Final: No reporta	Post operatorio 7 días	Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY)	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés

G.E: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; GB: Grupo Basal; D: Día; SNY: Sonda nasoyeyunal.

Tabla 2: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de pacientes (Años)	Muestra Tamaño (Inmunonutrición enteral/ Nutrición Enteral)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación/ Conflicto de interés
"Manzanares (2016)" (60)	Ensayo clínico aleatorizado	ESPAÑA	GE y GC: 69,9 ± 11	POBLACIÓN: 84 Pacientes MUESTRA: GE: 42 Pacientes / GC: 42 Pacientes	Arginina / Omega-3 / nucleótidos	Pre operatorio Antes de 8 días del acto quirúrgico D. Inicio: 3 tomas 237 ml de fórmula inmunomoduladora (711 ml/24h)	Pre operatorio 8 días	Vía oral	No se reporta financiamiento Declaran no tener conflicto de interés
"Moya (2016)" (58)	Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego	ESPAÑA	GE: 70 (42-88) / GC: 68 (41-89)	POBLACIÓN: 244 Pacientes MUESTRA: GE: 122 Pacientes / GC: 122 Pacientes	Arginina / Omega-3 / nucleótidos	Pre operatorio Antes de 7 días del acto quirúrgico D. Inicio: 400 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora Post operatorio Después del acto quirúrgico durante 5 días D. Inicio: 400 ml/24h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 8 días Post operatorio 5 días	Vía Oral	No se reporta financiamiento No se reporta el conflicto de interés
"Finco (2007) (92)	Ensayo clínico aleatorizado	ITALIA	GE: 66,1±11,2 / GC:68,1±12,9	POBLACIÓN: 28 Pacientes MUESTRA: GE: 14 Pacientes / GC: 14 Pacientes	Arginina / Omega-3 / nucleótidos	Pre operatorio Antes de 6 días del acto quirúrgico D. Inicio: Fórmula inmunomoduladora 750 ml / 24h Post operatorio Después de 1 día del acto quirúrgico durante 3 días D. Inicio: Fórmula inmunomoduladora 750 ml / 24h	Pre operatorio 6 días Post operatorio 3 días	Vía Oral	No se reporta financiamiento No se reporta el conflicto de interés

Tabla 2: Datos de las publicaciones que refieren a los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (continuación)

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de pacientes (Años)	Muestra Tamaño (Inmunonutrición enteral/ Nutrición Enteral)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación/ Conflicto de interés
Sorensen (2013) (93)	Ensayo clínico aleatorizado	DINAMARCA	GE: 69±11 / GC:71±10	POBLACIÓN: 148 Pacientes MUESTRA: GE: 74 Pacientes / GC: 74 Pacientes	Omega-3	Pre operatorio Antes de 7 días del acto quirúrgico D. Inicio: 400 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora Post operatorio Después del acto quirúrgico durante 5 días D. Inicio: 400 ml/24h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 7 días Post operatorio 7 días	Vía Oral	Este estudio fue apoyado por la Fundación de la Familia Obelske, la Beca Hoejmosegaard, la Fundación Aase y Ejnar Danielsens, la Fundación Augustinus, la Fundación LF Foghts, la Beca Heinrich Kopps, la Asociación Médica del Norte de Jutlandia y la Fundación Jacob y Olga Madsen. Pero los alimentos fueron suministrados por Fresenius Kabi (Bad Homburg, Alemania) Declaran no tener conflicto de interés
Horie (2006)(94)	Ensayo clínico aleatorizado	JAPON	GE: 69±9 / GC:63±11	POBLACIÓN: 67 Pacientes MUESTRA: GE: 33 Pacientes / GC: 34 Pacientes	Arginina / Omega-3 / nucleótidos	Pre operatorio Antes de 5 días del acto quirúrgico D. Inicio: 750 ml/24 h de fórmula inmunomoduladora	Pre operatorio 5 días	Vía Oral	No se reporta financiamiento No se reporta el conflicto de interés

G.E: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; D: Día.

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios / Mortalidad
Fujitani (2012) (79)	Pre operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 231 Pacientes MUESTRA: GE: 120 Pacientes / GC: 111 Pacientes	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral (1000 ml) en el pre operatorio por 5 días con una fórmula inmunomoduladora "Impact" de 1010 Kcal, 56 g proteína, con dosis de inmunonutrientes de 12,8 g arginina, 2 g de omega-3 (EPA) y 1,3 g de nucleótidos. En base a 100 ml su valor nutricional fue 101 Kcal, 5,6 g proteína, 1,28 g arginina, 0,2 g de omega-3 (EPA) y 0,13 g de nucleótidos	Dieta por vía oral en el pre operatorio por 5 días	- Albumina GE: 4,2 g/dl (2,5-4,8) y GC: 4,1 g/dl (2,4-5,3); p=0,447. - RTL GE: 1880 mm ³ (800-5952) y GC: 1765 mm ³ (700-4446); p=0,248. - PCR GE: 0,1 mg/dl (0-7,2) y GC: 0,1 mg/dl (0-10,3); p= 0,818.	- Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 25% (30) y GC: 24,3% (27); RR= 1,11 (0,59-2,08) - Infección del sitio quirúrgico presenta el GE: 22,5% (27) y GC: 20,7% (23); RR 1,09 (0,66-1,78) - Cualquier complicación (Fuga anastomótica / Infección o dehiscencia de la herida entre otras) presenta el GE: 30,8% (37) y GC: 26,1% (29); RR 1,18 (0,78-1,78) - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE: 4,2% (5) y GC: 0% (0); p=0,061. - Estancia Hospitalaria (días) GE: 18 (9-85) y GC: 17 (10-88); p= 0,395.	- Efecto secundario: No se reportó incidencia. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias,
"Okamoto (2009)"(80)	Pre operados por gastrectomía subtotal o total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 60 Pacientes MUESTRA: GE: 30 Pacientes / GC: 30 Pacientes	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral (750 ml) en el pre operatorio por 7 días con una fórmula inmunomoduladora "Impact" de 759 Kcal, con dosis de inmunonutrientes 9,6 g de arginina, 3,1 g de omega-3 y 0,96 g nucleótidos. En base a 100 ml su valor nutricional fue 101,2 Kcal, 1,28 g de arginina, 0,41 g de omega-3 y 0,12 g nucleótidos	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral en el pre operatorio por 7 días con una fórmula estándar isoenergética "Medif"	- Leucocitos GE: 1,2±0,47 y GC: 1,04±0,23 (p=0,0915) del PO D7. - Función de los linfocitos GE: 0,91±0,25 y GC: 0,73±0,15 (p=0,058) del PO D7. - CD4 GE: 0,92±0,28 y GC: 0,72±0,18 (p=0,019) del PO D7. - CD8 GE: 0,87±0,36 y GC: 0,73±0,28 (p=0,316) del PO D7. - CD4/CD8 GE: 1,19±0,5 y GC: 1,08±0,4 (p=0,404) del PO D7. -	- Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 7% (2) y GC: 28% (8); p= 0,039. - Complicaciones no Infecciosas presenta el GE: 13% (4) y GC: 13% (4); p= 1,000. - Infección del tracto respiratorio presenta el GE: 3% (1) y GC: 7% (2); p>0,05. - SIRS presenta el GE: 38,3% (46) y GC: 30,6% (34); p=0,268. - Hospitalización post operatoria (días) presenta el GE: 23,8±16,6 y GC: 25±10,6; p=0,22.	- Efecto secundario: No se reportó. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
"Feijo (2019)" (81)	Pre operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 68 Pacientes MUESTRA: GE: 34 Pacientes / GC: 34 Pacientes	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral (400 ml) en el pre operatorio por 30 días con una fórmula inmunomoduladora "Prosure", de 600 Kcal, 24 g proteína y con dosis de inmunonutrientes 3,2 de omega-3. En base a 100 ml su valor nutricional fue de 150 Kcal, 6 g proteína y 0,8 de omega-3	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral (400 ml) en el pre operatorio por 30 días con una fórmula polimérica de 560 Kcal y 29 g proteína. En base a 100 ml su valor nutricional fue de 140 Kcal, 7,3 g proteína	- Albumina GE: 4,1 g/dL (3,7-4,5), GC: 4,3 g/L (3,8-4,5); p=0,27 - PCR GE: 0,8 mg/dL (0,1-1,8), GC: 0,4 mg/dL (0,1-2,8); p= 0,86. - IL-6 GE: 5,7 pg /mL (4,1-6,4), GC: 6,3 pg /mL (5,6-8,6); p=0,03. - CD4(%) GE: 37,1 (28,9-42,8), GC: 41,5 (31-49,8); p=0,14. - CD8(%) GE: 25,6 (19,3-28,2), GC: 22,6 (16,7-30,3); p=0,57. - CD4/CD8 GE: 1,3 (1-1,7), GC: 1,9 (1,2-2,5); p=0,09.	No se reportó	- Efecto secundario: Se reportó 2 casos de vómitos (GE: 1 y GC: 1) durante el 1 mes de tratamiento. - Mortalidad: Se reportaron 3 casos de muertes (GE: 2 y GC: 1) durante el 1 mes.

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo relativo; GE: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C reactiva; pg: picogramo, PO: Post operado; D: día; cel: células; EPA: ácido eicosapentaenoico, SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios / Mortalidad
"Ida (2017) (82)	Pre y Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 123 Pacientes MUESTRA: GE: 63 Pacientes / GC: 60 Pacientes	Preoperatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral en el preoperatorio por 7 días con una fórmula inmunomoduladora "Prosure", de 600 Kcal y con dosis de inmunonutrientes 2,2 de omega-3 (EPA – eicosapentaenoico). Post operatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral por 21 días con una fórmula inmunomoduladora "Prosure" brindada desde el post operatorio cuando inicia la ingesta por vía oral.	Preoperatorio: Dieta por vía oral por 7 días Post operatorio: Dieta por vía oral por 21 días brindada desde el post operatorio cuando inicia la ingesta por vía oral	- Albúmina GE: 3,8 g/dL (0,5), GC: 3,9 g/L (0,5); p=0,481 - PCR GE: 0,8 mg/dL (2,8), GC: 0,9 mg/dL (2,2); p=0,935.	- Cualquier complicación (fistula pancreática, absceso abdominal, fuga anastomótica y sangrado) presenta el GE: 13 % (8) y GC: 14 % (9); p>0,05.	- Efecto secundario: No se reportó. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
Ma (2018) (83)	Pre y Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 34 Pacientes MUESTRA: GE: 17 Pacientes / GC: 17 Pacientes	Preoperatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral en el preoperatorio durante 3-5 días con una fórmula inmunomoduladora (1200 ml), de 1200 Kcal, 75 g proteínas y con dosis de inmunonutrientes 6,96 de omega-3 (EPA – eicosapentaenoico), 7,5 g glutamina y 15 g arginina. Post operatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral desde POD3 con una fórmula inmunomoduladora (20 ml/h), POD4 con una fórmula inmunomoduladora (VT=400 ml) más dieta semilíquida y POD5 al POD14 le brindaron fórmula inmunomoduladora (VT=1200 ml) más dieta blanda oral. En base a 100 ml su valor nutricional fue de 100 Kcal, 6,25 g proteína, 0,62 g glutamina, 1,25 g arginina y 0,58 de omega-3.	Preoperatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral en el preoperatorio durante 3-5 días con una fórmula estándar (1200 ml), de 1200 Kcal, 66 g proteínas Post operatorio: Dieta por vía oral + suplementación oral enteral desde POD3 con una fórmula estándar (20 ml/h), POD4 con una fórmula estándar (VT=400 ml) más dieta semilíquida y POD5 al POD14 le brindaron fórmula estándar (VT=1200 ml) más dieta blanda oral. En base a 100 ml su valor nutricional fue de 100 Kcal y 5,5 g proteína.	- Albúmina GE: 3,45±0,396 g/dL, GC: 3,39±0,43 g/L; p>0,05, POD14 - PCR GE: 61,28±49,33 mg/dL, GC: 56,41±41,69 mg/dL; p>0,05, POD14 - IL-6 GE: 19,22±23,34 pg /mL, GC: 25,92±39,07 pg /mL; p>0,05, POD14 - Leucocitos GE: 8,16±3,08 (10 ³ /μL), GC: 8,0±2,97 (10 ³ /μL); p>0,05, POD14 - TNF-α GE: 0,47±1,26 pg/mL, GC: 0,18±0,35 pg/mL; p>0,05, POD14	- Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 0% (0) y GC: 11,8% (2); p= 0,485, POD14 - Complicaciones no Infecciosas presenta el GE: 11,8% (2) y GC: 29,4% (5); p= 0,398, POD14 - Hospitalización post operatoria (días) presenta el GE: 15,59±18,20 y GC: 14,65±8,67; p=0,849, POD14	- Efecto secundario: Se reporto 2 casos de hinchazón [GE: 5,6% (1) y GC: 5,6% (1)], p=1,000 y 6 casos de cuadros diarreicos [GE: 11,8% (2) y GC: 23% (4)], p=0,656; durante los 14 días de tratamiento. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo relativo; GE: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C reactiva; pg: picogramo, PO: Post operado; D: día; cel: células; EPA: ácido eicosapentaenoico.

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios / Mortalidad
"Li (2020)" (84)	Post operados por gastrectomía subtotal o total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 124 Pacientes MUESTRA: GE: 62 Pacientes / GC: 62 Pacientes	Suplementación por 5 días en el post operatorio, hasta llegar PO D5 con una fórmula inmunomoduladora enteral (1920 ml) de 2496 Kcal y 111,3 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 3,2 g, glutamina 7,7 g, EPA 1,9 g y nucleótidos 3,5 g	Suplementación por 5 días en el post operatorio, hasta llegar PO D5 con una fórmula estándar (2400 ml) de 2400 Kcal y 96 g proteína	<ul style="list-style-type: none"> - PCR (GE:53,94 ± 3,08 mg/L, GC:75,37 ± 4,05 mg/L; p<0.001) POD5 - Leucocitos (GE: 5,91 ± 0,14 10⁹/L, GC: 7,99 ± 0,34 10⁹/L; p<0,001) POD5 - Albumina (GE: 37,86 ± 0,44 g/L, GC: 38,19 ± 0,48 g/L; p= 0,55) - IL-6 (GE: 32,99 ± 2,01 pg/ml, GC: 26,90 ± 1,79 pg/ml; p=0,82) POD5 - TNF-α (GE: 8,09 ± 0,18 pg/ml, GC: 9,30 ± 0,43 pg/ml; p=0,02) - CD4 T cell (%) (GE: 41,99 ± 0,58, GC: 34,87 ± 0,87; p<0.05) POD5 - CD4/ CD8 (GE: 2,11 ± 0,09, GC: 1,37 ± 0,07; p<0.05) POD5 	No se reportó	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: Se reportó que 39 casos (31%) experimentaron síntomas adversos; 23 casos de distensión abdominal (18,5%), seguido 11 casos dolor abdominal (8,9%) y 5 casos cuadros diarreicos (4%), solo se informaron que 2 casos se retiraron por presentar intolerancia a la nutrición enteral (GE: 1 y GC: 1), durante los 3 días del tratamiento. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
Scislo (2018)" (85)	Post operados por gastrectomía subtotal o total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 98 Pacientes MUESTRA: (GE: 44 Pacientes / GC: 54 Pacientes)	Suplementación por 6 días en el post operatorio, hasta llegar PO D5 con una fórmula inmunomoduladora enteral (2400 ml) "Reconvan" de 2400 Kcal, 120 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 16,1 g, glutamina 24 g, ácidos grasos poliinsaturados (EPA+DHA) 6 g	Suplementación por 6 días en el post operatorio, hasta llegar PO D5 con una fórmula estándar enteral "Peptisorb" (2400 ml) de 2400 Kcal, 96 g proteína	No se reportó	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 25% (11) y GC: 24,1% (13); p= 0,966. - Complicaciones relacionadas a la herida quirúrgica presenta el GE: 4,5% (2) y GC: 13% (7); p=0,131. - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE:20,5% (9) y GC:20,4% (11); p= 0,964. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó. - Mortalidad: Se reportaron 6 casos de muertes por mortalidad post operatoria temprana [GE: 11,1% (6) y GC: 0% (0)], p=0,037]. debido al cáncer avanzado durante los 7 días del tratamiento. Por otro lado, se presentó que el factor pronóstico de supervivencia a los 6 meses fue de HR 3.85, 95% IC 1,3–11,37; p = 0.014, para solo metástasis a distancia.

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
"Marano (2013) (86)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 109 Pacientes MUESTRA: (GE: 54 Pacientes / GC: 55 Pacientes)	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar con una fórmula inmunomoduladora "Impact" (1920 ml) de 1920 Kcal, 107,5 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 23 g, nucleótidos 0,12 g, omega-3 con 6,72 g	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar con una fórmula estándar enteral "Jevib" (1920 ml) de 1920 Kcal	<ul style="list-style-type: none"> - Albúmina (GE: 3,1 ± 1,4 g/dL, GC: 3,0 ± 1,2 g/dL; p>0,05) POD7 - Leucocitos (GE: 7103 ± 256 /μL, GC: 8032 ± 301/μL; p > 0,05) POD7 - Linfocitos (GE: 1562 ± 203/μL, GC: 2994 ± 260/μL; p> 0,05) POD7 - CD4 (GE: 352 ± 45/μL, GC: 542 ± 53/μL; p=0,032) POD7 - CD8 (GE: 294 ± 37/μL, GC: 488 ± 71/μL; p>0,05) POD7 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 7,4% (4) y GC: 20% (11); p= 0,041. - Complicaciones relacionadas a la fuga anastomótica presenta el GE: 3,7% (2) y GC: 7,3% (4); p=0,045. - Infección pulmonar presenta el GE: 3,7% (2) y GC: 9% (5); p > 0,05 - SIRS (GE: 1,1 ± 0,89 días, GC: 2,2 ± 1,02 días; p=0,036) POD7 - Estancia hospitalaria presenta el GE: 12,7 ± 2,3 días, GC: 15,9 ± 3,4 días; p=0,029. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: Se reportaron 2 casos de muertes [GE: 1,8% (1) y GC: 1,8% (1); p=0,325], durante los 7 días de del tratamiento.
			En base a 100 ml su valor nutricional fue de 1 Kcal /ml y 5,6 g proteína/ enriquecida con arginina 1,2 g, nucleótidos 0,12 g, omega-3 con 0,35 g.	En base a 100 ml su valor nutricional fue de 100 Kcal.			
Klek (2017) (87)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 99 Pacientes MUESTRA: (GE: 45 Pacientes / GC: 54 Pacientes)	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar PO D4 con una fórmula inmunomoduladora enteral (2400 ml) "Reconvan" de 2400 Kcal ± 132 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 16 g, glutamina 28,8 g, ácidos grasos poliinsaturados (EPA+DHA) 6 g	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar PO D4 con una fórmula estándar enteral "Peptisorb" (2400 ml) de 2400 Kcal y 96 g proteína	<ul style="list-style-type: none"> - Recuento Total Linfocitario (GE: 25,7 ± 12,3 cel/mm³, GC: 26,0 ± 10,6 cel/mm³; p =0,902) - Albúmina (GE: 40,0 ± 4,2 g/L, GC: 38,6 ± 4,7 g/L; p= 0,128) 	No se reportó	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: Se reportaron 4 casos de muertes [GE: 0% (1) y GC: 7,4 %; p=0,124], durante el primer mes del tratamiento. Mientras que al tercer mes se presentó 9 casos de muertes [GE: 0% (1) y GC: 16,7 %; p=0,04] Por otro lado, se presentó que el factor pronóstico de supervivencia a los 6 meses fue de HR 0,25; p = 0,049, para el riesgo de morir en el periodo temprano después de la cirugía.
			En base a 100 ml su valor nutricional fue de 100 Kcal, 5,5 g proteína enriquecida con arginina 0,67 g, glutamina 1,2 g, ácidos grasos poliinsaturados (EPA+DHA) 0,25 g	En base a 100 ml su valor nutricional fue de 100 Kcal y 4 g proteína			

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
Farreras (2005) (88)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 60 Pacientes MUESTRA: GE: 30 Pacientes / GC: 30 Pacientes	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar PO D5 con una fórmula inmunomoduladora "Impact" (1560 ml) de 1560 Kcal /ml y 87,3 g proteína enriquecida con dosis de inmunonutrientes arginina 18,7 g, nucleótidos 1,87 g, omega-3 con 5,46 g	Suplementación por 7 días en el post operatorio, hasta llegar PO D4 con una fórmula estándar enteral (1440) "Isosource protein" de 1756,8 Kcal, 95 g proteína y omega-3 con 2,44 g	- Albumina (GE:26,7 ±5,9 g/L, GC:24±4,8 g/L; p=0.14) - Recuento Total Linfocitario (GE: 2497±2090 cel, GC: 1672±649 cel; p =0,026)	- Infección de la herida operatoria presenta el GE: 3,3% (1) y GC: 13,3% (4); p>0,05. - Complicaciones Infecciosas presenta el GE: 6,7% (2) y GC: 30% (9); p= 0,01. - Complicaciones de cicatrización de herida operatoria presenta el GE: 0% (0) y GC: 26,7% (8); p=0,005. - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE:0% (0) y GC:6.7% (2); p > 0,05 - Estancia hospitalaria presenta el GE: 13 días (11-22), GC:15 días (10-22); p=0,02.	- Efecto secundario: Se reporto que 16 casos (28,3%) experimentaron intolerancia a la fórmula; 13 casos de vómitos, seguido 2 casos dolor abdominal y 1 caso de cuadros diarreicos, solo se informaron que 2 casos se retiraron por presentar intolerancia a la nutrición enteral durante los 7 días del tratamiento. - Mortalidad: Se reportaron 3 casos de muertes [GE: 3,3% (1) y GC: 6,7% (2); p>0.05], durante los 7 días de del tratamiento.
Chen (2005) (89)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 40 Pacientes MUESTRA: (GE: 20 Pacientes / GC: 20 Pacientes)	Suplementación por 9 días en el post operatorio, con una fórmula inmunomoduladora "Stresson" de 1,2 Kcal /ml y 7,5 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 0,89 g, glutamina 1,3 g por 100 ml	Suplementación por 9 días en el post operatorio, con una fórmula estándar "Nutrison" de 1 Kcal/ml, 4 g proteína, 0,16 g arginina y 0,4 g glutamina/100 ml	- Albumina (GE:36,05 ±2,95 g/L, GC:35,26±2,96 g/L; p>0,05) POD9 - IL-6 (GE: 411,13 ± 124,79 pg/mL, GC: 519,33 ± 122,89 pg/mL; p< 0,01) POD9 - TNF-α (GE: 320,59 ± 83,44 pg/mL, GC: 439,74 ± 98,17 pg/mL; p< 0,01) POD9 - CD4 (GE: 48,04 ± 6,71, GC: 40.37 ± 7.21; p< 0,01) POD9 - CD8 (GE: 21.68 ± 8,54, GC: 23,29 ± 4,04; p> 0,05) POD9 - CD4/CD8 (GE: 2,92 ± 2,49, GC: 1,77 ± 0.37; p< 0,05) POD9	No se reportó	- Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo relativo; GE: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C reactiva; pg: picogramo, PO: Post operado; D: día; cel: células; EPA: ácido eicosapentaenoico, TNF- α: Factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla 3: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de gástrico que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
Liu (2012) (90)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 78 Pacientes MUESTRA: (GE: 28 Pacientes / GC: 24 Pacientes / GB: 26 Pacientes)	Suplementación por 12 días en el post operatorio, con una fórmula estándar "Nutrison" más inmunonutrientes (arginina y glutamina) de 1 Kcal /ml y 4 g proteína con dosis de inmunonutrientes de arginina 0,9 g, glutamina 1,25 g por 100 ml	Suplementación por 12 días en el post operatorio, con una formula estándar "Nutrison" de 1 Kcal/ml y 4 g proteína por 100 ml	- Albúmina (GE: 31,8 ± 3,6 g/dL, GC:31,3±2,7 g/L, GB: 27,3±2,5 g/L; p= 0.164)	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones post operatorias presenta el GE:28,6% (8) y GC:33,3% (8); p>0,05. - Infección de la incisión presenta el GE: 10,7% (3) y GC:8,33% (2); p>0,05. - Fuga de anastomosis presenta el GE: 0 y GC: 0; p>0,05. - Infección pulmonar presenta el GE:17,9% (5) y GC:25% (6); p>0,05. - Estancia hospitalaria presenta el GE:13,2 ± 2,7 días, GC:12,8±3,1 días; p<0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: Se reportaron 5 síntomas leves del tracto gastrointestinal (GE: 2 y GC: 3; p>0,05), como distensión abdominal y cuadros diarreicos, durante los 12 días del tratamiento. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
Zhao (2013) (91)	Post operados por gastrectomía total por cáncer gástrico	POBLACIÓN: 73 Pacientes MUESTRA: (GE: 37 Pacientes / GC: 36 Pacientes)	Suplementación por 7 días en el post operatorio, con una formula estándar 500 ml ,1 Kcal /ml y 20 g proteína enriquecida con dosis de inmunonutrientes arginina 9 g/L.	Suplementación por 7 días en el post operatorio, con un formula estándar 500 ml, 1 Kcal /ml y 20 g proteína.	<ul style="list-style-type: none"> - Albúmina (GE:31,51 ±3,34 g/dL, GC:32,40±2,90 g/dL; p>0,05) POD12 - CD4 (%) (GE: 46,83 ± 7,94, GC: 39,4 ± 7.8; p< 0,05) POD7 - CD8 (%) (GE: 26,85 ± 5,28, GC: 25,34 ± 5,83; p> 0,05) POD7 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones post operatorias presenta el GE:10,8% (4) y GC:13,8% (5); p=0.73 - Infección de la incisión presenta el GE: 5,4% (2) y GC: 5,5% (2); p=1,00. - Infección pulmonar presenta el GE: 5,4% (2) y GC: 8,3% (3); p=0,67. - Estancia hospitalaria presenta el GE:27,3 ± 8,9 días, GC:26,5±9,3 días; p=0,73. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: Se reportaron 3 síntomas leves del tracto gastrointestinal (GE: 1 y GC: 2; p=0,61), durante los 7 días del tratamiento. - Mortalidad: Se reportaron 23 casos de muertes (GE: 17 y GC: 6) según supervivencia general presentando un HR de muerte de 0,53; 95% IC (0,30-0,93); p=0,03, evaluados para el GE durante 41 meses y GC durante 30,5 meses). Por otro lado, se presentó HR de muerte es 0,55; 95% IC (0,33-0,91); p=0,03 según supervivencia libre progresiva, evaluados para el GE durante 18 meses y GC durante 11,5 meses).
			En base a 100 ml su valor nutricional fue 100 Kcal, 4 g proteína, 0,9 g arginina	En base a 100 ml su valor nutricional fue 100 Kcal, 4 g proteína.			

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo relativo; GE: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C reactiva; pg: picogramo, PO: Post operado; D: día; cel: células; EPA: ácido eicosapentaenoico.

Tabla 4: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatorio	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
"Manzanares (2016) (60)	Pre operatorio de pacientes con cáncer de colon y recto	POBLACIÓN: 84 Pacientes MUESTRA: GE: 42 Pacientes / GC: 42 Pacientes	Dieta por vía oral + suplementación oral enteral en el pre operatorio por 8 días con una fórmula inmunomoduladora (711 ml) "Impact Oral" de 1023 Kcal, 54,3 g proteína, con dosis de inmunonutrientes de 12,6 g arginina, 4,2 g de omega-3 y 1,29 de nucleótidos En base a 100 ml su valor nutricional fue 143,8 Kcal, 7,63 g proteína, 1,77 g arginina, 0,59 g de omega-3 y 0,18 de nucleótidos	Dieta por vía oral en el pre operatorio por 8 días	No se reportó	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones infecciones presenta el GE: 33,3 % (14) y GC: 40,5% (17); p = 0,489. - Complicaciones menores (Infección de herida, flebitis, bacteriemia y ITU) presenta el GE: 23,8 % (10) y GC: 40,5% (17); p = 0,102. - Complicaciones mayores (Fuga anastomótica) presenta el GE: 11,9 % (5) y GC: 16,7% (7); p = 0,533. - Estancia hospitalaria presenta el GE: 12,7 ± 8,3 días, GC: 13,1 ± 10,8 días; p=0,598. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
Moya (2016)" (58)	Pre operatorio y Post operatorio de pacientes cáncer con colon rectal	POBLACIÓN: 244 Pacientes MUESTRA: GE: 122 Pacientes / GC: 122 Pacientes	<p>Preoperatorio y post operatorio: Suplementación oral enteral en el pre operatorio por 7 días (VT:400 cc) y post operatorio por 5 días (VT:400 cc) con una fórmula inmunomoduladora "Atempo" de 604 Kcal, 33,2 g proteína, con dosis de inmunonutrientes de 4 g arginina, 0,3 g de omega-3 y 0,8 de nucleótidos.</p> <p>En base a 100 ml su valor nutricional fue 151 Kcal, 8,3 g proteína, 1 g arginina, 0,77 g de omega-3 y 0,2 de nucleótidos.</p>	<p>Preoperatorio y post operatorio: Suplementación oral enteral en el pre operatorio por 7 días (VT:400 cc) y post operatorio (VT:400 cc) por 5 días con una fórmula estándar "Supressi" de 500 Kcal y 25,2 g proteína</p> <p>En base a 100 ml su valor nutricional fue 125 Kcal y 6,3 g proteína</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Albumina (GE: 3,01 ± 0,48g/dL, GC:3,03 ± 0,63g/L; p=0,890) POD3 - PCR (GE: 64,03 ± 82,73 mg/dL, GC: 61,12 ± 94,66 mg/dL; p= 0,774) POD3 - Leucocitos Totales (GE: 8,97±4,04 mg/dL, GC: 8,89±4,10 mg/dL; p=0,890) POD3 - Linfocitos Totales (GE: 1,69 ± 1,10 mg/dL, GC: 1,36 ± 0,80 mg/dL; p=0,023) POD3 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones post operatorias presenta el GE:23% (8) y GC:35,2% (8); RR 0,547, IC 0,312 – 0,960; p= 0,035. - Complicación infecciosa presenta el GE: 10,7 % (13) y GC: 23,8 % (29); RR 0,382, IC 0,188 – 0,778; p= 0,007. - Complicación relacionada a la infección del sitio quirúrgico presenta el GE: 5,7 % (7) y GC: 17,2 % (21); RR 0,293, IC 0,119 – 0,717; p= 0,005. - Fuga anastomótica presenta el GE: 4,9 % (6) y GC: 8,2 % (10); RR 0,579, IC 0,204 – 1,647; p= 0,301. - Complicación relacionada a la incisión superficial y profunda presenta el GE: 5,7 % (7) y GC: 16,4 % (20); RR 0,310, IC 0,126 – 0,764; p= 0,008. - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE: 3,30 % (4) y GC: 1,60% (2); RR 0,492, IC 0,088 – 2,736; p= 0,408. - Estancia hospitalaria presenta el GE:5 días (3-20), GC: 5 días (3-52); p=1,00. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: Se reportaron 67 pacientes con intolerancia post operatoria a los suplementos enterales (GE: 34 y GC: 33; p=0,94) como 18 casos nauseas, 31 pesadez, 11 pirosis y 7 vómitos, durante los 13 días del tratamiento. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias

Tabla 4: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Inmunonutrición enteral/ Nutrición Enteral)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
Finco (2007) (92)	Pre operatorio y post operatorio de pacientes con cáncer de colon	POBLACIÓN: 28 Pacientes MUESTRA: GE: 14 Pacientes / GC: 14 Pacientes	Preoperatorio: Dieta por vía oral baja en fibra + suplementación oral enteral en el pre operatorio por 6 días con una fórmula inmunomoduladora (750 ml) "Impact Oral" de 1078,5 Kcal, 57,2 g proteína, con dosis de inmunonutrientes de 13,3 g arginina, 4,4 g de omega-3 y 1,35 de nucleótidos Post operatorio: En el PO D2 se le dio suplementación oral enteral durante 3 días, luego se dio la dieta por vía oral convencional En base a 100 ml su valor nutricional fue el siguiente 143,8 Kcal, 7,63 g proteína, 1,77 g arginina, 0,59 g de omega-3 y 0,18 de nucleótidos	Preoperatorio: Dieta por vía oral baja en fibra por 6 días Post operatorio: Dieta por vía oral baja en fibra brinda desde el post operatorio día 3	CD4 (%) (GE: 51,75, GC: 52,25; IC 0,13-4,01; p= 0,029) POD7	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones infecciosas (Infección del tracto urinario, de la herida operatoria y fuga anastomótica) presenta el GE: 21% (3) y GC: 21% (3); p>0,05. - Infección de la herida presenta el GE: 14% (2) y GC: 7% (1); p>0,05. - Duración de estancia hospitalaria presenta el GE: 7,7 ± 2,3 días y GC:6,8 ±1,6 días; p>0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: Se reportaron 7 pacientes con intolerancia post operatoria a los suplementos enterales [GE: 28,5% (4) y GC: 21,5% (3); p>0,05] como 4 casos náuseas y 3 casos de vómitos, durante los 9 días del tratamiento. - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias
Sorensen (2013) (93)	Pre operatorio y post operatorio de pacientes con cáncer de colon	POBLACIÓN: 148 Pacientes MUESTRA: GE: 74 Pacientes / GC: 74 Pacientes	Preoperatorio y post operatorio: Suplementación oral enteral en el pre operatorio por 7 días (VT:400 cc) y post operatorio por 7 días (VT:400 cc) con una formula inmunomoduladora de Fresenius Kabi (VT=400ml) con 1,5 Kcal /ml, 600 Kcal, 40 g proteína, 2g EPA En base a 100 ml su valor nutricional fue el siguiente 150 Kcal, 10 g proteína, 0,5 g de omega-3.	Preoperatorio y post operatorio: Suplementación oral enteral en el pre operatorio por 7 días (VT:400 cc) y post operatorio por 7 días (VT:400 cc) con una formula estandar de Fresenius Kabi (VT=400ml) con 1,5 Kcal /ml, 600 Kcal, 40 g proteína. En base a 100 ml su valor nutricional fue el siguiente 150 Kcal, 10 g proteína	<ul style="list-style-type: none"> - Albúmina (GE: 3,2 g/dL, GC:3,05 g/dL; p=0,415) - PCR (GE: 85 mg/dL, GC: 90 mg/dL; p= 0,989) POD4 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones infecciosas presenta el GE: 38% (28) y GC: 36% (27); p>0,05. - Complicaciones no infecciosas presenta el GE: 34% (28) y GC: 26% (19); p>0,05 - Fuga anastomótica presenta el GE: 9% (7) y GC: 5% (4); p>0,05 - Infección en la herida operatoria presenta el GE: 15% (11) y GC: 12% (9); p>0,05 - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE: 16 % (12) y GC: 12% (9); p>0,05. - Estancia hospitalaria-esperado (≤ 5 días) presenta el GE: 19% (14) y GC:14% (10); p>0,05. - Estancia hospitalaria-extendida (≥ 10 días) presenta el GE: 47% (35) y GC:54% (40); p>0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: Se reportaron 4 casos de muertes (GE: 2) y GC: 2), durante los 14 días de del tratamiento.

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo relativo; G.E: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; PO: Post operado; D: día.

Tabla 4: Datos de las publicaciones de los resultados reportados en los pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico (Continuación)

Autor (es) (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatoria	Efectos secundarios/ Mortalidad
Horie (2006)(94)	Pre operatorio de pacientes con cáncer de colon	<p>POBLACIÓN: 67 Pacientes</p> <p>MUESTRA: GE: 33 Pacientes / GC: 34 Pacientes</p>	<p>Dieta normal más suplementación por 5 días en el pre operatorio, con una fórmula inmunomoduladora "IMPACT" versión japonesa con dosis de inmunonutrientes de arginina 9,6 g, ácidos grasos omega-3 2,49 g, nucleótidos 0,96 g por 750 ml con 1 Kcal /ml</p> <p>En base a 100 ml su valor nutricional fue el siguiente 100 Kcal, 1,28 g de arginina, 0,33 g de omega-3 y 0,128 g de nucleótidos.</p>	Dieta normal	<ul style="list-style-type: none"> - Albúmina (GE: 3,2 ± 0,3 g/dL, GC: 3,0±0,4 g/dL; p=0,012) POD3 - Leucocitos Totales (GE: 7,5x10³ /μL, GC: 7,4x10³ /μL; p>0,05) POD3 	<ul style="list-style-type: none"> - Infección del sitio quirúrgico presenta el GE:0% (0) y GC:14,7% (5); p<0,05. - Infección de la incisión superficial presenta el GE: 0% (0) y GC:11,8% (4); p<0,05. - Fuga de anastomosis presenta el GE: 0% (0) y GC: 2,9% (1); p>0,05. - Infección pulmonar (neumonía) presenta el GE: 0 % (0) y GC: 2,9% (1); p>0,05. - Estancia hospitalaria presenta el GE:12,5 ± 3,8 días, GC:14,0±7,2 días; p>0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto secundario: No se reportó - Mortalidad: No se reportaron muertes intrahospitalarias

3. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El análisis crítico de los 18 artículos de investigación seleccionados se realizó con la herramienta *Cochrane Risk of Bias (RoB 2)* (70). Este análisis se expresó a través del riesgo de sesgo por porcentajes y riesgo de sesgo por análisis individual, respecto a la intervención nutricional en paciente con cáncer gástrico (trece artículos) y cáncer colorrectal (cinco artículos).

Adicionalmente se evaluó mediante la herramienta *Cochrane* (70), considerando la clasificación de sesgo de la siguiente manera: sesgo de selección, de realización, de detección, de desgaste y de notificación (Anexo 23).

3.1 Riesgo de sesgo (porcentajes)

En la Figura 2 se grafica el riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gastrointestinales (gástrico y colon) en tratamiento quirúrgico tanto en la fase preoperatoria y post operatoria con inmunonutrición enteral conformado por el análisis de 18 artículos ECA, de los cuales cada uno de los sesgos considerados en este análisis aparecen resumidos en el Anexo 23.

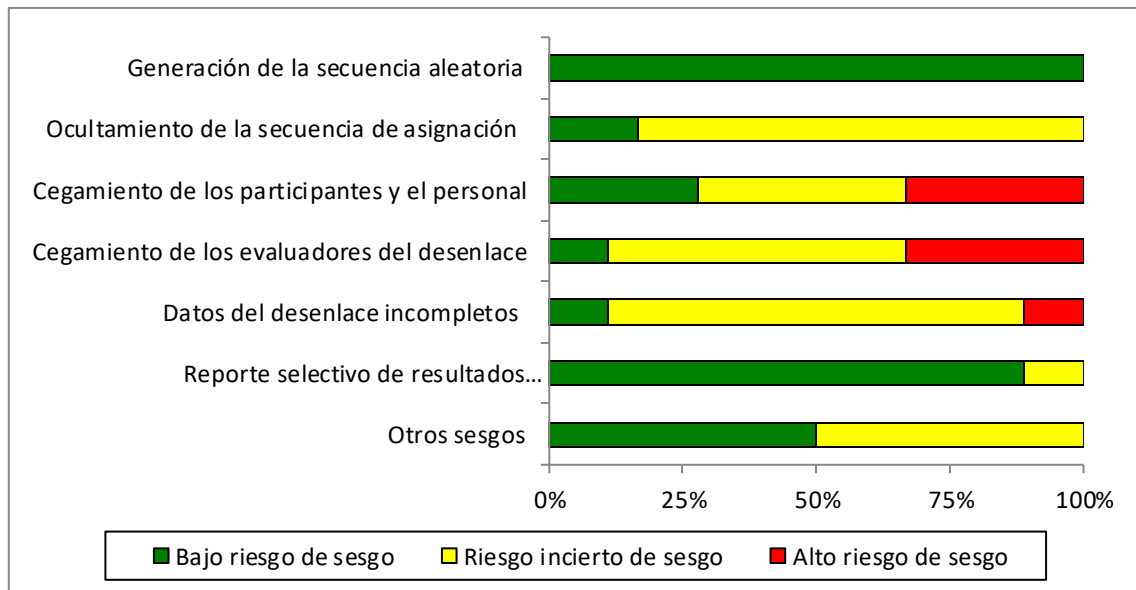


Figura 2. Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico y colon que recibe tratamiento quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos (n=18).

a. Cáncer gástrico

La Figura 3 grafica el riesgo de sesgo para pacientes de cáncer gástrico con tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición conformado por el análisis por trece artículos ECA.

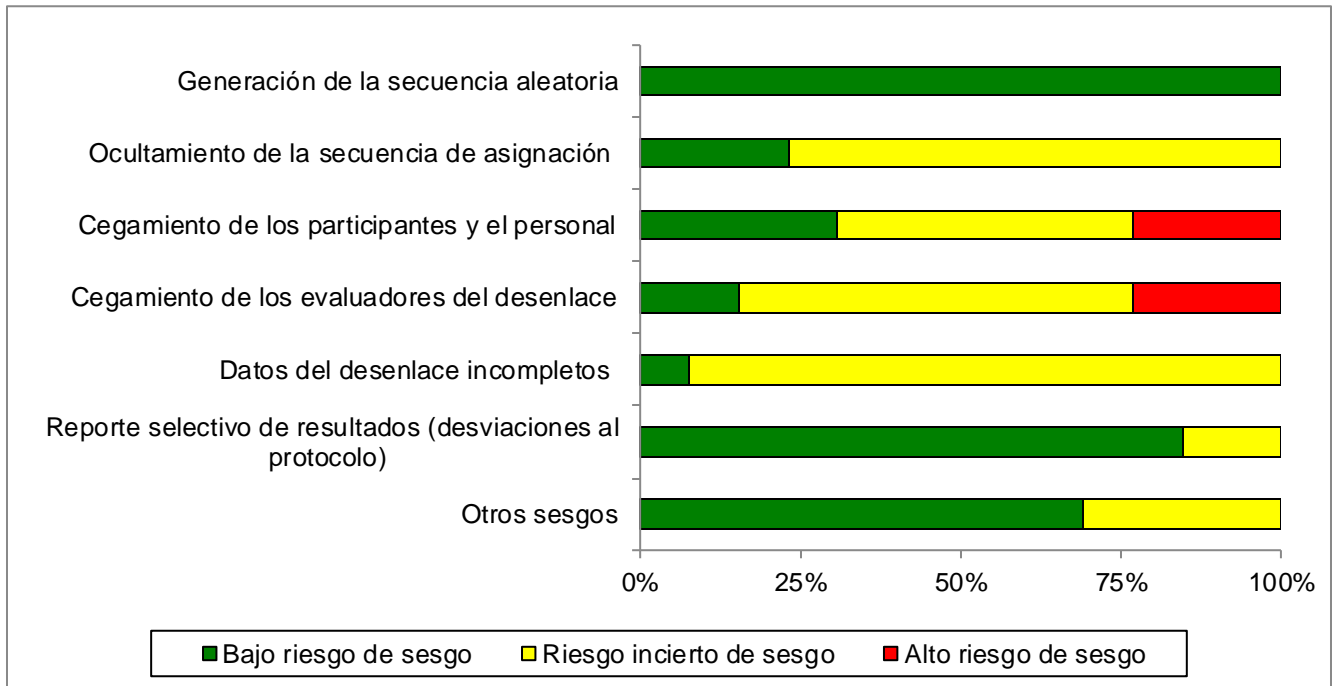


Figura 3. Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos (n=13).

La Figura 3 muestra el porcentaje de riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, determinado para los trece artículos de ECA analizados. Estos se evaluaron mediante, la clasificación de sesgo según la herramienta Cochrane de la siguiente manera:

- **Sesgo de selección**

Este criterio se corresponde a la generación de la secuencia aleatoria y al ocultamiento de la secuencia de asignación. Se determinó un 100 % de riesgo de sesgo bajo con respecto a la generación de la secuencia

aleatoria, mientras que en el ocultamiento de la secuencia de asignación se determinó un 23,1 % de riesgo de sesgo bajo y un 76,9 % de riesgo de sesgo incierto.

- **Sesgo de realización**

El cegamiento de los participantes y del personal de estudio se correspondieron con porcentajes similares de riesgo de sesgo: 30,8% de riesgo de sesgo bajo; 46,1% de riesgo de sesgo incierto; 23,1% de riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de detección**

El cegamiento de los evaluadores del desenlace corresponde al sesgo de detección, el cual resultó con 15,4% de riesgo de sesgo bajo; 61,5% de riesgo de sesgo incierto; 23,1% de riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de desgaste**

Los datos del desenlace incompletos corresponden al sesgo de desgaste, el cual resultó con un 7,7% de riesgo de sesgo bajo y un 92,3 % de riesgo de sesgo incierto.

- **Sesgo de notificación**

El reporte selectivo de resultados corresponde al sesgo de notificación, el cual resultó con un 84,6 % de riesgo de sesgo bajo y un 15,4% de riesgo de sesgo incierto.

b. Cáncer de colon

El riesgo de sesgo será expresado como porcentaje en el gráfico de riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon con tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, basado en el análisis de cinco artículos ECA.

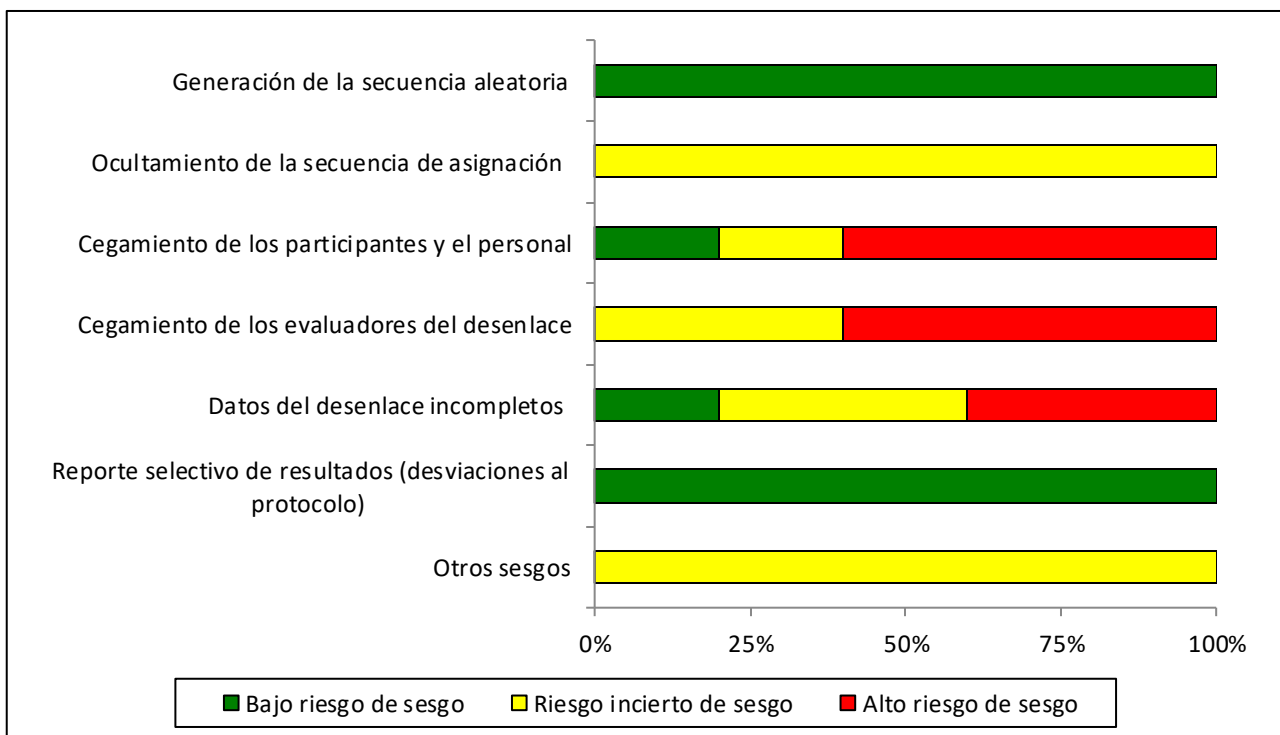


Figura 4. Gráfico de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición”. El juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo se presenta como porcentaje en todos los estudios incluidos (n=5).

La Figura 4 muestra el porcentaje de riesgo de sesgo para pacientes con cáncer colon que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, determinado para los tres artículos de ECA analizados. Estos se evaluaron mediante,

la clasificación de sesgo según la herramienta Cochrane de la siguiente manera:

- **Sesgo de selección**

Se determinó un 100 % de riesgo de sesgo bajo con respecto a la generación de la secuencia aleatoria, mientras que en el ocultamiento de la secuencia de asignación se determinó un 100 % de riesgo de sesgo incierto.

- **Sesgo de realización**

Se determinó un 20% de riesgo de sesgo bajo, 20 % de riesgo de sesgo incierto y 60% de riesgo de sesgo alto con respecto al cegamiento de los participantes y el personal.

- **Sesgo de detección**

El cegamiento de los evaluadores del desenlace resultó con un 40% de riesgo de sesgo incierto y 60% de riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de desgaste**

Los datos del desenlace incompletos tuvieron un 20% de riesgo de sesgo bajo, 40 % de riesgo de sesgo incierto y 40% de riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de notificación**

El reporte selectivo de resultados mostro un 100% de riesgo de sesgo bajo.

3.2 Riesgo de sesgo (análisis individual)

a. Cáncer gástrico

El riesgo de sesgo por análisis individual será expresado en la Figuras 5. En esta se resume el riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición basado en el análisis de trece artículos ECA.

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la secuencia de asignación	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos del desenlace incompletos	Reporte selectivo de resultados (desviaciones al protocolo)	Otros sesgos
Fujitani 2012	+	?	-	-	?	+	?
Okamoto 2009	+	?	?	?	?	+	+
Feijo 2019	+	?	-	-	?	+	?
Li 2020	+	+	+	+	?	+	?
Scislo 2018	+	?	-	-	?	?	+
Marano 2013	+	?	?	?	?	+	+
Klek 2017	+	+	+	?	+	+	?
Farreras 2005	+	?	+	+	?	+	+
Chen 2005	+	?	?	?	?	+	+
Ma 2018	+	+	?	?	?	?	+
Zhao 2013	+	?	?	?	?	+	+
Ida 2017	+	?	+	?	?	+	+
Liu 2012	+	?	?	?	?	+	+

Figura 5. Resumen de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico con tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición” basado en el juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para los estudios incluidos (n=13).

La Figura 5 muestra el análisis individual de riesgo de sesgo para pacientes con cáncer gástrico que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, determinado para los trece artículos de ECA analizados. Estos se evaluaron mediante, la clasificación de sesgo según la herramienta Cochrane de la siguiente manera:

- **Sesgo de selección**

Se determinó el sesgo de la generación de la secuencia aleatoria y del ocultamiento de la secuencia de asignación. Trece artículos ECA (Fujitani 2012, Okamoto 2009, Feijo 2019, Li 2020, Scislo 2018, Marano 2013, Klek 2017, Farreras 2005, Chen 2005, Ma 2018, Zhao 2013, Ida 2017 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo bajo con respecto a la generación de la secuencia aleatoria, mientras que en el ocultamiento de la secuencia de asignación se determinó que tres artículos ECA (Ma 2018, Li 2020 y Klek 2017) presentaron riesgo de sesgo bajo y diez artículos ECA (Fujitani 2012, Okamoto 2009, Feijo 2019, Scislo 2018, Marano 2013, Farreras 2005, Chen 2005, Zhao 2013, Ida 2017 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo incierto.

- **Sesgo de realización**

El cegamiento de los participantes y del personal de estudio se correspondieron de manera similares en el análisis individual del riesgo de sesgo: cuatro artículos

ECA (Li 2020, Klek 2017, Farreras 2005 e Ida 2017) presentaron riesgo de sesgo bajo; 6 artículos ECA (Okamoto 2009, Marano 2013, Chen 2005, Ma 2018, Zhao 2013 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo incierto y 3 artículos ECA (Fujitani 2012, Feijo 2019, y Scislo 2018) presentaron riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de detección**

Con respecto al cegamiento de los evaluadores del desenlace, resultó que 2 artículos ECA (Li 2020 y Farreras 2005) presentaron riesgo de sesgo bajo; 8 artículos ECA (Okamoto 2009, Marano 2013, Klek 2017, Chen 2005, Ma 2018, Ida 2017, Zhao 2013 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo incierto y 3 artículos ECA (Fujitani 2012, Feijo 2019, y Scislo 2018) presentaron riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de desgaste**

Un artículo ECA presento (Klek 2017) presento riesgo de sesgo bajo y doce artículos ECA (Fujitani 2012, Okamoto 2009, Feijo 2019, Li 2020, Scislo 2018, Marano 2013, Farreras 2005, Chen 2005, Ma 2018, Zhao 2013, Ida 2017 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo incierto, respecto a los datos del desenlace incompletos.

- **Sesgo de notificación**

Para el reporte selectivo de resultados, once artículos ECA (Fujitani 2012, Okamoto 2009, Feijo 2019, Li 2020,

Marano 2013, Klek 2017, Farreras 2005, Chen 2005, Zhao 2013, Ida 2017 y Liu 2012) presentaron riesgo de sesgo bajo y dos artículos ECA (Scislo 2018 y Ma 2018) presentaron riesgo de sesgo incierto.

b. Cáncer de colon

El riesgo de sesgo por análisis individual será expresado en la Figuras 5, para los pacientes con cáncer de colon con tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, basado en el análisis de cinco artículos de ECA.

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la secuencia de asignación	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos del desenlace incompletos	Reporte selectivo de resultados (desviaciones al protocolo)	Otros sesgos
Manzanares 2016	+	?	?	?	?	+	?
Moya 2016	+	?	+	-	-	+	?
Finco 2007	+	?	-	-	-	+	?
Sorensen 2013	+	?	-	-	+	+	?
Horie 2006	+	?	-	?	?	+	?

Figura 6. Resumen de “Riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon que han recibido tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición” basado en el juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para los estudios incluidos (n=5).

La Figura 5 muestra el análisis individual de riesgo de sesgo para pacientes con cáncer de colon que recibe tratamiento pre y post quirúrgico de inmunonutrición, determinado para los cinco artículos de ECA analizados. Estos se evaluaron

mediante, la clasificación de sesgo según la herramienta Cochrane de la siguiente manera:

- **Sesgo de selección**

Se determinó que cinco artículos ECA (Manzanares 2016, Moya 2016, Sorensen 2013, Horie 2006 y Finco 2007) presentaron riesgo de sesgo bajo con respecto a la generación de la secuencia aleatoria, mientras que en el ocultamiento de la secuencia de asignación se determinó que cinco artículos ECA (Manzanares 2016, Moya 2016, Sorensen 2013, Horie 2006 y Finco 2007) presentaron riesgo de sesgo incierto.

- **Sesgo de realización**

Se determinó que un artículo ECA (Moya 2016) presentó riesgo de sesgo bajo, un artículo ECA (Manzanares 2016) presentó riesgo de sesgo incierto y tres artículos ECA (Finco 2007, Sorensen 2013 y Horie 2006) presentó riesgo de sesgo alto con respecto al cegamiento de los participantes y el personal.

- **Sesgo de detección**

Al evaluar el sesgo relacionado con el cegamiento de los evaluadores del desenlace, resultó que dos artículos ECA (Manzanares 2016 y Horie 2006) presentó riesgo de sesgo incierto y tres artículos ECA (Sorensen 2013, Moya 2016 y Finco 2007) presentaron riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de desgaste**

Los datos del desenlace incompletos obtuvieron que un artículo ECA (Sorensen 2013) presentó riesgo de sesgo bajo, dos artículos ECA (Manzanares 2016 y Horie 2006) presentó riesgo de sesgo incierto y dos artículos ECA (Finco 2007 y Moya 2016) presentó riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo de notificación**

Respecto al sesgo de notificación, o sea asociado al reporte selectivo de resultados, cinco artículos ECA (Manzanares 2016, Moya 2016, Sorensen 2013, Horie 2006 y Finco 2007) presentaron riesgo de sesgo bajo.

4. Evaluación de la calidad científica de los estudios incluidos en el análisis

4.1 Calidad científica basado en el sistema GRADE

En este estudio de investigación se evaluó la calidad científica de los artículos con base en el sistema GRADE para el tratamiento quirúrgico de inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer gástrico y colon en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia de recomendación en los pacientes con cáncer gástrico y colon con tratamiento quirúrgico de inmunonutrición enteral

Suplementación con inmunonutrición enteral comparado con Nutrición enteral estándar sin suplementación para disminuir el riesgo de complicaciones post operatorias infecciosas y la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales

Paciente o población: Pacientes oncológicos adultos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales por cáncergástrico y/o de colon primario sin metástasis

Intervención: Suplementación con inmunonutrición enteral

Comparación: Nutrición enteral estándar sin suplementación

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

Suplementación con inmunonutrición enteral comparado con Nutrición enteral estándar sin suplementación para disminuir el riesgo de complicaciones post operatorias infecciosas y la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales

Paciente o población: Pacientes oncológicos adultos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales por cáncer gástrico y/o de colon primario sin metástasis

Intervención: Suplementación con inmunonutrición enteral

Comparación: Nutrición enteral estándar sin suplementación

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Nutrición enteral estándar sin suplementación	Riesgo con Suplementación con inmunonutrición enteral				
Respuesta inflamatoria: Albúmina (ALB)	La media respuesta inflamatoria: Albúmina (ALB) 17.26 g/L	Media 17.6 g/L	IV -0.04 (-0.11 a 0.04)	1324 (13 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,d}	No hay diferencias de efectos entre las intervenciones. La suplementación con inmunonutrición podría tener poco a ningún efecto sobre el marcador de albúmina como parte de la respuesta inflamatoria.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

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

Tabla 6: Resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la fuerza de recomendación en los pacientes con cáncer gástrico y colon con tratamiento quirúrgico de inmunonutrición enteral

Desenlaces	Fuerza de recomendación	Comentarios
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RELACIONADO A LAS COMPLICACIONES POST OPERATORIA		
Complicaciones Infecciosas (CI)	Débil para una intervención	La suplementación con inmunonutrición enteral podría reducir/tener poco a ningún efecto en complicaciones infecciosas, pero la evidencia es incierta.
Resultados	Fuerza de recomendación	Comentarios
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RELACIONADO A LA RESPUESTA INFLAMATORIA		
Recuento Leucocitario Total (RLT)	Débil para una intervención	La suplementación con inmunonutrición enteral podría tener poco a ningún efecto en respuesta inflamatoria con relación a los leucocitos totales, pero la evidencia es muy incierta.
Proteína C Reactiva (PCR)	Débil para una intervención	La suplementación con inmunonutrición enteral podría tener poco a ningún efecto en respuesta inflamatoria con relación a la Proteína C Reactiva, pero la evidencia es muy incierta.
Linfocitos T CD4	Débil para una intervención	La suplementación con inmunonutrición enteral podría tener poco a ningún efecto en respuesta inflamatoria con relación de linfocitos T CD4, pero la evidencia es muy incierta.
Albumina (ALB)	Débil para una intervención	La suplementación con inmunonutrición enteral podría tener poco a ningún efecto en respuesta inflamatoria con relación albúmina, pero la evidencia es muy incierta.

Se realizaron modelos de efectos fijos y aleatorios, no se encontraron diferencias de robustes en las medidas globales ni en el análisis de sensibilidad, se presentan a continuación los resultados de los modelos de efectos fijos y pueden consultarse en anexo 24 los modelos de efectos aleatorios. Del total de los 18 artículos incluidos solo 14 estudios informaron para el evento de interés complicaciones infecciosas para los dos tipos de cáncer con las distintas pautas de intervención (pre y post quirúrgico).

Los resultados demostraron que existe una diferencia en un menor riesgo de complicaciones infecciosas post operatorias entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: RR 0.74 (IC 95%; 0,60 – 0,90), $p = 0,003$, $I^2 = 19\%$, calidad baja, figura 7).

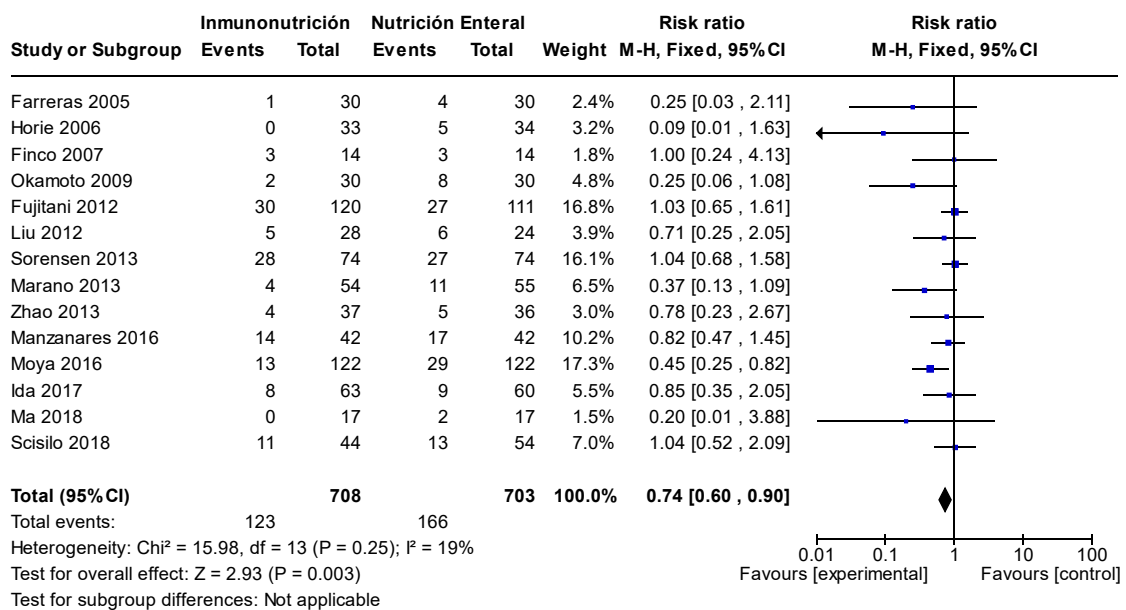


Figura 7: Metaanálisis para complicaciones post operatorias infecciosas en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.

Para el evento de interés respuesta inflamatoria en los valores leucocitarios. Los resultados demostraron que existe diferencia en los recuentos leucocitarios sanguíneos entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV -1.29 (IC 95%, -1.35 a -1.22), $p = <0.00001$, $I^2 = 100\%$, calidad baja, figura 8).

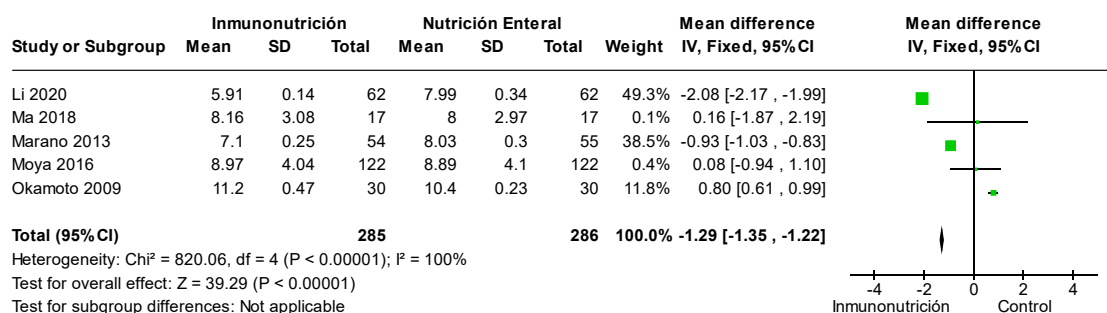


Figura 8: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria, bioquímicas; recuento leucocitario total en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.

En cuanto a las concentraciones séricas de proteína C reactiva. Los resultados demostraron que existe una diferencia de medias (modelo de efectos fijos: IV -21,08 (IC 95%, -22,35 a -19,83), $p = <0,00001$, $I^2 = 86\%$, calidad baja, figura 9).

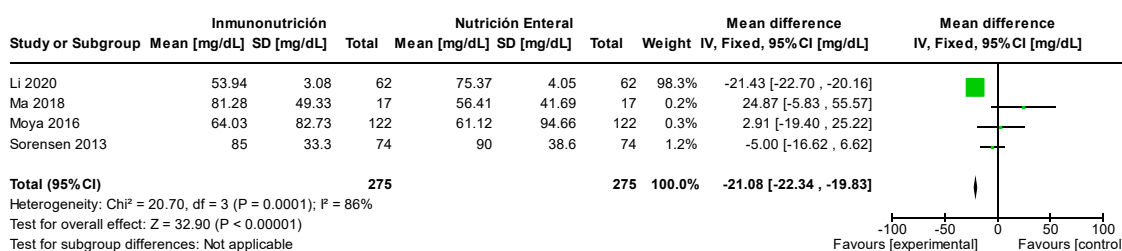


Figura 9: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria, bioquímicas; PCR en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas.

Los resultados en los valores porcentuales medios de la concentración de linfocitos T CD4 mostraron una diferencia de media con mayor concentración cuando los participantes recibieron inmunonutrición en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV 1.26 (IC 95%, 1.15 – 1.36), $p = <0.00001$, $I^2 = 100\%$, calidad baja, figura 10).

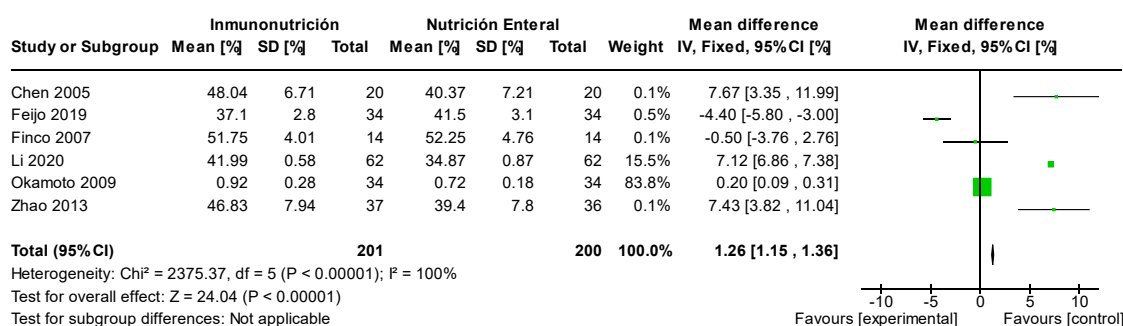


Figura 10: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria, bioquímicas; CD4 en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas

Para la concentración sérica de albúmina los resultados demostraron que no existía diferencia en su concentración entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV -0.04 (IC 95%, -0.11 a 0.04), $p = 0.31$, $I^2 = 59\%$, calidad baja, figura 11).

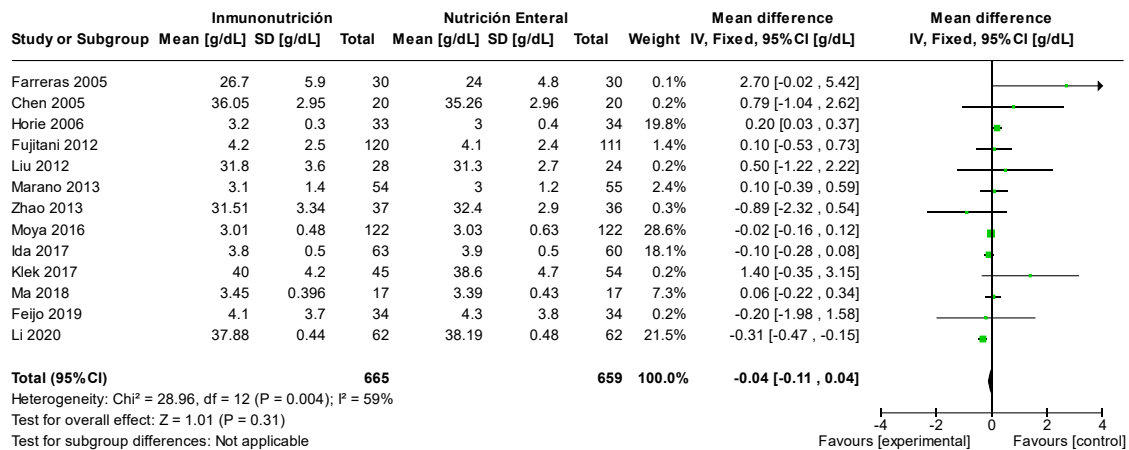


Figura 11: Metaanálisis para la respuesta inflamatoria, bioquímicas; Albúmina en todos los tipos de cáncer y modalidades terapéuticas

Los estudios de investigaciones ECA evaluados, referidos a pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron inmunonutrición enteral pre y post quirúrgica, con relación a las complicaciones post operatorias dio como resultado que las complicaciones infecciosas presentan un nivel de certeza baja y una fuerza de recomendación fuerte para la intervención. Mientras que, con relación a las respuestas inflamatorias por recuento leucocitario total, PCR y CD4 presentaron un nivel de certeza muy baja y una fuerza de recomendación débil para la intervención. La información resumida de la medida del efecto para cada uno de los outcomes de interés debidos a la intervención se resumieron en la tabla 5 y 6.

Por otro lado, el análisis de los trece estudios de investigaciones ECA que reportan el tratamiento con inmunonutrición enteral pre y post quirúrgico gástrico. Para el evento de interés complicaciones post operatoria

infecciosas se informaron en 2 estudios. Los resultados demostraron que no existía diferencia en el riesgo de complicaciones infecciosas post operatorias entre los individuos a los que se les dio suplementación con inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: RR 0,85 (IC 95%; 0,56 – 1,31), $p = 0,46$, $I^2 = 70\%$, calidad baja, figura 12).

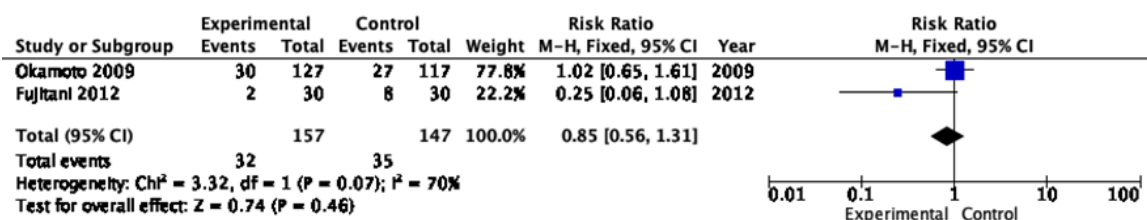


Figura 12: Riesgo relativo de complicaciones infecciosas en el cáncer gástrico

En cuanto a los marcadores bioquímicos inflamatorios se informaron en 6 estudios. Los resultados demostraron que no existen diferencias en las concentraciones séricas de la albúmina a los 5 días del post operatorio entre el grupo experimental en comparación con los controles (modelo de efectos fijos: IV 0,30 (IC 95%; -0,29 – 0,88), $p = 0,32$, $I^2 = 65\%$, calidad baja, figura 13).

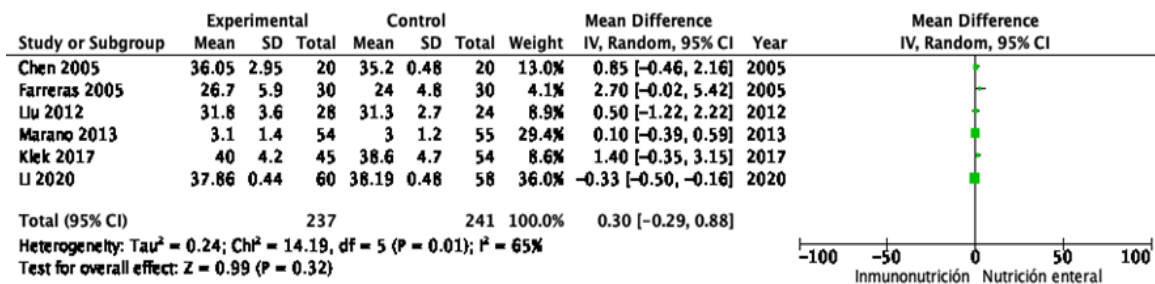


Figura 13: Albúmina en paciente con cáncer gástrico post operatorio

Los niveles sanguíneos de recuento leucocitario total mostraron diferencias significativas, con concentraciones menores en los sujetos que recibieron la suplementación de inmunonutrición enteral en comparación con la nutrición enteral estándar (modelo de efectos fijos: IV - 1,56 (IC 95%, -1,63 – -1.49), $p < 0,00001$, $I^2 = 100\%$, calidad baja, figura 14)

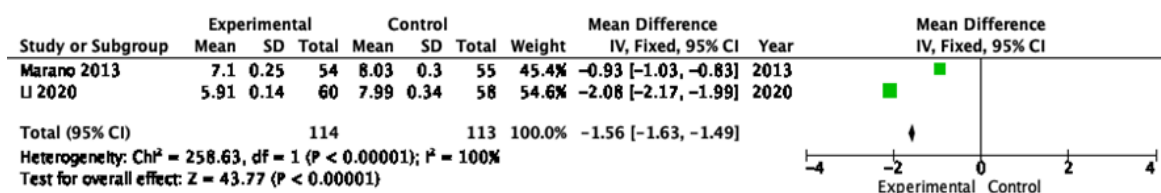


Figura 14: Recuento leucocitario total en paciente con cáncer gástrico post operatorio

La inspección visual de los gráficos de embudo (funnel plots) sugirieron riesgo de sesgo de publicación para los resultados en la respuesta inflamatoria; niveles de leucocitos y linfocitos. Mientras que no se observaron riesgo de sesgo de publicación para las complicaciones infecciosas, marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria como la albúmina, ver Anexo 10.

4.2 Efectos de las intervenciones

a. Inmunonutrición enteral en el paciente con cáncer gástrico durante el pre y post quirúrgico

La prescripción nutricional por vía oral durante 7 días de inmunonutrición con arginina (9,6 g/día), omega-3 (3,1 g/día) y nucleótidos (0,96 g/día) en pacientes con cáncer

gástrico en tratamiento pre quirúrgico demostró ser eficaz con respecto a las complicaciones post operatorias, pero no se reportó un efecto favorable con respecto a la respuesta inflamatoria (Anexo 25).

Por otro lado, en la prescripción nutricional post quirúrgica de inmunonutrición enteral durante 7 días por yeyunostomía, con arginina (23 g/día), omega-3 (6,8 g/día) y nucleótidos (2,3 g/día) en pacientes con cáncer gástrico, el efecto fue favorable con respecto a las complicaciones post operatorias. Además, la prescripción nutricional de inmunonutrición enteral con arginina (23 g/día), omega-3 (6,7 g/día), glutamina (25 g/día) y nucleótidos (3,4 g/día) durante 5 a 9 días por yeyunostomía o SNY evidenció resultados favorables con respecto a la respuesta inflamatoria (Anexo 25).

b. Inmunonutrición enteral en el paciente con cáncer de colon durante el pre y post quirúrgico

La prescripción nutricional de inmunonutrición por vía oral durante 7 días (tratamiento pre quirúrgico) y 5 días (tratamiento post quirúrgico) con arginina (4 g/día), omega-3 (3 g/día) y nucleótidos (0,8 g/día) en paciente con cáncer de colon demostraron ser eficaces con respecto a las complicaciones post operatorias y la respuesta inflamatoria (Anexo 25).

VI. DISCUSIÓN

La inmunonutrición oral o enteral basada en los inmunonutrientes arginina, glutamina, omega-3 y nucleótidos en pacientes oncológico con cirugía mayor gastrointestinal, han reportado resultados favorables en el paciente durante su pre y post operatorio (9,95). La recomendación 13 de grado B y de consenso (89 % de acuerdo) sugiere la administración de fórmulas con estos inmunonutrientes en el peri operatorio y en el post operatorio, en los pacientes con desnutrición sometidos cirugía mayor gastrointestinal, según la guía ESPEN de nutrición clínica en cirugía (18).

En un estudio de revisión sistemática y metaanálisis realizado en pacientes quirúrgicos oncológicos con diferentes tipos de tumores (gástricos, pancreáticos, colorrectal, cabeza y cuello, esófago, hígado entre otros) se evaluó la eficacia pre quirúrgica de la inmunonutrición con arginina, nucleótidos y ácidos omega-3 mediante nutrición enteral o parenteral frente la nutrición estándar, durante 5 a 7 días con requerimiento energético de 25 a 30 kcal/Kg antes del acto quirúrgico (96). En este estudio, realizado por Yu y cols., se analizaron 61 investigaciones de tipo ECA con 5983 pacientes totales. De estos, 3186 pacientes en el grupo de inmunonutrición y 2797 pacientes en el grupo control. El resultado principal evidenció la disminución en el riesgo de complicaciones infecciosas post operatorias (RR 0,71; IC 95 %; 0,64 a 0,79; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$), infección de la herida post operatoria, infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, sepsis, fuga anastomótica y estancia hospitalaria. Sin embargo, no se demostró el efecto respecto a las complicaciones infecciosas post operatorias por

cuadros de sepsis y en la mortalidad por causas asociadas al post operatorio (96)

En otra revisión sistemática y metaanálisis, se consideró el reporte de pacientes pre quirúrgicos con diferentes cánceres gastrointestinales, suplementados con omega-3, arginina y nucleótidos durante 5 días antes del acto quirúrgico. En este estudio, Adiamah y cols., analizaron 16 estudios de tipo ECA con 1387 pacientes oncológicos, de los cuales 715 pacientes son del grupo de inmunonutrición y 672 pacientes son del grupo control. Los autores reportaron efectos favorables con respecto a las complicaciones post operatorias (OR 0,52; IC 95 %; 0,38 a 0,71; $p < 0,0001$; $I^2 = 16\%$), pero no hubo un efecto positivo ante el indicador de complicaciones no infecciosas, mortalidad y estancia hospitalaria en estos pacientes (66)

Una investigación basada en revisión sistemática y metaanálisis, de Cheng y cols., analizó siete investigaciones de tipo ECA incluyó a 583 pacientes con cánceres gástrico sometido a tratamiento de gastrectomía total suplementados por omega-3, arginina, glutamina y nucleótidos durante el manejo pre o post quirúrgico (61). Se evidenciaron efectos favorables con respecto a las complicaciones post operatorias (3 ECA, 229 participantes, RR 0,29; IC 95 %; 0,14 a 1,60; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$) y la respuesta inmune, aumentando los linfocitos T CD4+ (3 ECA, 159 participantes, DME 0,99; IC 95 %; 0,65 a 1,33; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$).

Teniendo como antecedentes estos estudios, nuestra investigación realizó una búsqueda bibliográfica, con respecto al tema de investigación, en las bases de datos Medline a través de Ovid, Cochrane

(Central), Scopus, Web of Science y EMBASE. Adicionalmente se realizó la búsqueda en los motores como Google Académico y Trip Data. Esta búsqueda identificó a 1602 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 ECA que cumplieron los criterios de inclusión y la metodología de la guía del manual Cochrane, adicionalmente se consideró la guía PRISMA 2020. Todos los artículos son de grupos fuera del Perú: uno sudamericano (5,5 %), nueve asiáticos (50 %) y ocho europeos (44,5 %). Luego de ser analizados, estos artículos respondieron a la pregunta de investigación respecto a la inmunonutrición oral o enteral de los pacientes oncológicos gástricos y de colon.

Hallazgos

En la terapéutica basada en inmunonutrición oral pre quirúrgica de pacientes con cáncer gástrico, se evidenció con relación a las complicaciones post operatorias un efecto favorable con respecto al análisis de los tres estudios de investigaciones ECA evaluados. Se tuvo en cuenta el riesgo de sesgo, las consideraciones de recursos económicos, la preferencia de los pacientes, la calidad de la evidencia y el balance riesgo/beneficio (97).

La prescripción nutricional basada en una inmunonutrición oral con 750 ml de fórmula por día (1,28g de arginina, 0,41 g de omega-3 y 0,12 g de nucleótidos por cada 100 ml de la fórmula), administrada durante 7 días de conjunto con la dieta oral a una población de 60 pacientes hospitalizados (GE:30 pacientes / GC:30 pacientes) con cáncer gástrico, tiene efecto positivo en relación a la disminución de las complicaciones post operatorias por infecciones. Esto según el estudio de investigación

ECA de Okamoto y cols. en Japón (GE 7 % vs GC 28 %; $p=0,039$) durante 7 días en el manejo pre quirúrgico (80).

Lo anterior está en correspondencia con la guía práctica de ESPEN de nutrición clínica en cirugía. El ítem N°17 de la guía es de grado de recomendación “A” y según la clasificación de la fuente del consenso es “*fuerte consenso*” con un 97 % de acuerdo de los participantes; mientras que el ítem N°18 es de grado de recomendación “0 / GPP” (experiencias clínicas) y según la clasificación de la fuente del consenso es de “*acuerdo mayoritario*” con un 64 % de acuerdo de los participantes (Anexo 26 y 27). Estos mencionan que se debe dar una prescripción nutricional prequirúrgica basado en la suplementación nutricional oral de arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos, durante 5 a 7 días antes del acto quirúrgico, en pacientes con neoplasias que tendrán una cirugía abdominal mayor (18). Sin embargo, en este tipo de pacientes no hay un efecto favorable con respecto a la disminución de complicaciones infecciosas del sitio quirúrgico o cualquier complicación post operatoria (ej. fuga de anastomótica o dehiscencia de la herida operatoria), ni disminuye la estancia hospitalaria, ni se modifica la respuesta inflamatoria expresada como leucocitosis, aumento de la concentración de albumina o disminución de la concentración de la PCR (79,81).

En la terapéutica con inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer gástrico para tratamiento post quirúrgico, se evidenció con relación a las complicaciones post operatorias se un efecto favorable. Pero, por otro lado, en relación a la respuesta inflamatoria se evidencio un efecto bajo para su intervención. Esta información corresponde a siete estudios ECA

evaluados en esta revisión sistemática con metaanálisis según su riesgo de sesgo, consideraciones de recursos económicos, preferencia de los pacientes, calidad de la evidencia y balance riesgo/beneficio (97)

La suplementación de inmunonutrición enteral por sonda de alimentación de yeyunostomía (dosis inicial de 240 ml o 10 ml/h de fórmula por día; dosis final de 1560 a 1920 ml o 65 a 80 ml/h de fórmula por día) que contiene 1,2 g de arginina, 0,35 g de omega-3 y nucleótidos de 0,12 g por 100 ml de fórmula tiene un efecto positivo en relación a las complicaciones post operatorias. Esta prescripción nutricional se inició entre las 6 a 18 horas después de la operación y se administró durante 7 días en el post operatorio como única alimentación, en una población conformadas por dos estudios de investigación ECA de 169 pacientes con esta patología hospitalizados (GE:84 pacientes / GC:86 pacientes) (86,88). Según Marano y cols., en Italia, la prescripción enteral durante 7 días del post operatorio disminuyó tanto las complicaciones infecciosas en la población adulta mayor (GE 7,4 % vs GC 20 %; $p=0,041$), como las complicaciones relacionadas a la fuga anastomótica (GE 3,7 % vs GC 7,3 %; $p=0,045$) (86). Por su parte, Farreras y cols., en España, al suplementar arginina, omega-3 y nucleótidos por yeyunostomía durante 7 días en el post operatorio (GE 6,7 % vs GC 30 %; $p=0,01$) disminuyeron las complicaciones en la cicatrización de la herida (GE 0 % vs GC 26,7 %; $p=0,005$) (88).

La guía práctica de ESPEN de nutrición clínica en cirugía, en su ítem N° 24, grado de recomendación “A” y según la clasificación de la fuente del consenso es “*fuerte consenso*” con un 97 % de acuerdo de los

participantes, mientras que el ítem N° 25 de grado de recomendación “GPP” (experiencias clínicas) y según la clasificación de la fuente es de “consenso” con un 85 % de acuerdo de los participantes, menciona que se debe dar una prescripción nutricional post quirúrgica basado en la suplementación nutricional enteral dentro de las primeras 24 horas posteriores al actor quirúrgico, comenzando con una dosis de 10 ml y como máximo 20 ml/h e ir aumentando la velocidad según la tolerancia intestinal de cada paciente durante 5 a 7 días en el post operatorio (18).

La revisión sistemática con metaanálisis en red realizada por Song y cols., en China, incluyó 11 estudios ECA y 840 pacientes con cáncer gástrico. El análisis reportó que la inmunonutrición enteral con una combinación de arginina, nucleótidos y omega-3 (combinación 1), o de arginina, omega-3 y glutamina (combinación 2) tienen un efecto positivo con respecto a las complicaciones post operatorias. Ambas combinaciones reducen significativamente las complicaciones infecciosas (combinación 1: 7 ECA, RR 0,37; IC 95 %; 0,22 a 0,63) y la estancia hospitalaria (combinación 1: 5 ECA, DM -0,58; IC 95 %; -0,98 a -0,17) y para la combinación 2 (combinación 2: 1 ECA, DM -0,69; IC 95 %; -1,22 a -1,07) (98) .

Otros estudios de investigación de tipo ECA realizados tanto por Scislo y cols. en Polonia, con la suplementación de inmunonutrición enteral de ácidos grasos poliinsaturados, arginina, nucleótidos, como por Liu y cols., en China, con una suplementación de inmunonutrición enteral de arginina con nucleótidos, no reportaron efectos favorables respecto a la

disminución de la estancia hospitalaria (85,90) ni la disminución de la mortalidad temprana de estos pacientes (85).

Por otro lado, el tratamiento con inmunonutrición enteral (dosis inicial de 384 ml o 16 ml/h de fórmula por día; dosis final de 1560 a 1920 ml o 65 a 80 ml/h de fórmula por día) por SNY o yeyunostomía con 0,17g a 1,2 g de arginina, 0,1 g a 0,35 g de omega-3, 0,4 g a 1,3 g de glutamina y 0,12 g a 0,18 g de nucleótidos por 100 ml de fórmula, evidenció un efecto positivo en relación a la respuesta inflamatoria. Esta prescripción nutricional se inició entre las 12 horas a 5 días después de la operación y duró entre 5 a 9 días, como única alimentación, en una población de 218 pacientes con cáncer gástrico hospitalizados (GE:110 pacientes / GC:108 pacientes), incluidos en 3 estudios de investigación ECA (84,88,89). La suplementación enteral en post operatorio disminuyó la concentración del TNF- α , según los estudios de Li y cols., en China, con arginina, glutamina, omega-3 y nucleótidos por SNY (GE: $8,09 \pm 0,18$ pg/ml vs GC: $9,30 \pm 0,43$ pg/mL; $p=0,02$) durante 5 días (84), y por Chen y cols., con arginina y glutamina por SNY (GE: $320,59 \pm 83,44$ pg/mL vs GC: $439,74 \pm 98,17$ pg/mL; $p<0,01$, durante 9 días (89). También disminuyeron los niveles de: PCR (GE: $53,94 \pm 3,08$ mg/L vs GC: $75,37 \pm 4,05$ mg/L; $p<0,001$) (84); IL-6 (GE: $411,13 \pm 124,79$ pg/mL vs GC: $519,33 \pm 122,89$ pg/mL; $p<0,01$) (89); y el recuento total linfocitario (RTL) (GE: 2497 ± 2090 células vs GC: 1672 ± 649 células; $p = 0,026$) (88).

La revisión sistemática con metaanálisis realizada por Song y cols., en China, conformada por 9 estudios de tipo ECA y 785 pacientes, se reportó que la inmunonutrición enteral en estos tipos de pacientes con

cáncer gástrico modula la respuesta inflamatoria, al incrementar los linfocitos T CD4⁺ (5 ECA, 159 participantes, DME 0,81; IC 95 %; 0,53 a 1,09; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ %), CD3⁺ (2 ECA, DME 0,68; IC 95 %; 0,21 a 1,15; $p = 0,005$; $I^2 = 0$ %), la razón CD4/CD8 (4 ECA, DM 0,56; IC 95 %; 0,12 a 1,01; $p = 0,01$; $I^2 = 88$ %), y los anticuerpos de tipo IgA (3 ECA, DM 0,31; IC 95 %; 0,12 a 0,51; $p = 0,002$; $I^2 = 0$ %), IgG (5 ECA, DM 1,50; IC 95 %; 0,73 a 2,28; $p = 0,0001$; $I^2 = 62$ %), e IgM (5 ECA, DM 0,22; IC 95 %; 0,06 a 0,39; $p = 0,009$; $I^2 = 73$ %). Por otra parte, se reduce la IL-6 (2 ECA, DM -98,22; IC 95 %; -156,16 a -40,28; $p = 0,0009$; $I^2 = 0$ %), el TNF- α (2 ECA, DM -118,29; IC 95 %; -162,00 a -74,58; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ %), y las células Natural Killer (NK) (2 ECA, DM 2,35; IC 95 %; 0,66 a 4,05; $p = 0,007$; $I^2 = 0$ %), sugiriendo un efecto anti-inflamatorio (99).

Otro estudio que respalda lo mencionado anteriormente, es la revisión sistemática realizada por Yanok y cols. conformada por nueve artículos de tipo ECA, siete de ellos sobre el tratamiento post operatorio con inmunonutrición enteral y los otros dos artículos sobre el tratamiento pre quirúrgico con inmunonutrición oral. La terapia con arginina, glutamina, omega-3 y nucleótidos, tanto pre y post quirúrgico, redujo la incidencia de complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria (100).

Por otro lado, no se reportó un efecto favorable en relación al aumento de albumina, el cual sirvió como marcador de la respuesta inflamatoria en el tratamiento en estos tipos de pacientes. Esto pudo deberse a lo manifestado por ASPEN en el año 2021, que menciona que las proteínas viscerales como la albumina y prealbúmina que son proteínas de fase aguda negativa (proteínas no sintetizadas a nivel hepático en la fase

aguda), esta estrechamente relacionada con respecto al estado inflamatorio de estos pacientes hospitalizados crónicos y que no se deben utilizarse como marcadores nutricionales. (101,102)

Esto se respalda con el estudio de revisión sistemática con metaanálisis por Rinninella y cols., en Italia, donde se reportó que las proteínas de fase aguda negativa evaluados desde el día 1 hasta el día 7 del post operatorio, de 25 estudios de tipo ECA, da como resultado que la influencia sobre la albúmina (4 ECA, 390 participantes, DME 0,03; IC 95 %; - 0,21 a 0,28; $p=0,80$; $I^2=0$ %), la prealbúmina (3 ECA, DME 0,45; IC 95 %; - 0,07 a 0,97; $p=0,09$; $I^2=60$ %) y la transferrina (4 ECA, DME 0,08; IC 95 %; - 0,16 a 0,33; $p=0,50$; $I^2=0$ %) no es estadísticamente significativa. O sea, no mostraron un efecto positivo respecto a la respuesta inflamatoria, al comparar la inmunonutrición enteral y la nutrición enteral estándar, en relación a las proteínas séricas evaluadas, en pacientes con cáncer gástrico.(103)

En la inmunonutrición enteral en pacientes con cáncer de colon, tratamiento pre y post quirúrgico, se evidenció un efecto bajo para su intervención con relación a las complicaciones post operatorias y a la respuesta inflamatoria, considerando el análisis de los tres estudios ECA evaluados según su riesgo de sesgo, consideraciones de recursos, preferencia de los pacientes, calidad de la evidencia y balance riesgo/beneficio (97). Este tratamiento de inmunonutrición oral pre quirúrgico y post quirúrgico (400 ml de fórmula / día por vía oral) contiene 1 g de arginina, 0,77 g de omega-3 de y 0,2 g de nucleótidos por cada 100 ml de fórmula. Esta prescripción nutricional se dio en conjunto con

una dieta oral, durante 7 días en el pre quirúrgico y durante 5 días en el post quirúrgico, en una población de 244 pacientes hospitalizados (GE: 122 pacientes / GC:122 pacientes) con cáncer de colon (104).

Por otro lado, se reportó un efecto positivo en relación a las complicaciones post operatoria. Esta suplementación nutricional oral disminuyó las complicaciones relacionadas a la infección del sitio quirúrgico (GE: 5,7 % vs GC: 17,2 %; RR 0,293, IC 0,119 – 0,717; p= 0,005) y disminuyó las complicaciones relacionadas a la incisión superficial y profunda (GE: 5,7 % vs GC: 16,4 %, RR 0,310, IC 0,126 – 0,764; p= 0,005). Estos resultados corresponden a un estudio de investigación de Moya y cols., en España, donde se utilizó un suplemento con arginina, omega-3 y nucleótidos, por vía oral, durante el pre quirúrgico y post quirúrgico en una población adulta mayor (58). En este mismo estudio, además de utilizarse la inmunonutrición enteral, se implementó en su terapia quirúrgica un programa de recuperación mejorada después de la cirugía o “Enhanced Recovery After Surgery” (ERAS) (105), el cual constituye un protocolo de medidas durante el pre operatorio, intra operatorio y post operatorio, el cual es recomendado por la guía de ESPEN de nutrición clínica en cirugía (18) y la guía de ESPEN de nutrición en cáncer según el bloque de cirugía oncológica (9). En un estudio de investigación por Riveros y cols., en Paraguay, utilizaron este protocolo ERAS adaptado (PEA) en el Instituto Nacional del Cáncer (INCAN) en pacientes quirúrgicos de cáncer de colorrectal, demostrando en el post operatorio un incremento en el porcentaje de linfocitos (PEA: 10,94 % vs PC: 9,94 %) y una disminución de la glicemia (PEA: 126,19

mg/dl vs PC: 143 mg/dl) frente al protocolo convencional en estos tipos de pacientes (106).

En tres estudios de investigación ECA realizados por Moya y cols. (58), Manzanares y cols.(60) y Finco y cols.(92) no se evidenció un efecto favorable con respecto a la disminución de las complicaciones mayores (fuga anastomótica), o las complicaciones menores (infección de la herida, flebitis, bacteriemia e infección del tracto urinario) y de la estancia hospitalaria de pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, el estudio de investigación con diseño de cohorte prospectiva de Thomsen y cols., en Estados Unidos, informó que la suplementación con inmunonutrición oral (arginina, omega-3 y nucleótidos) de 711 ml/día durante 5 días, antes del acto quirúrgico, redujo los días de estancia hospitalaria de los pacientes con cáncer de colon (107).

En un ECA doble ciego y multicéntrico realizado por Peters y cols., en Holanda, con paciente sometidos a cirugía colorrectal, se reportó que la suplementación de inmunonutrición por SNY con la fórmula de nutrición enteral enriquecida con omega-3 durante el tratamiento pre operatorio (3 horas antes de la operación), perioperatorio (durante el acto quirúrgico) y post operatorio (6 horas después de la operación) según el protocolo ERAS, no tuvo efecto significativo sobre las complicaciones post operatorias, como íleon post operatoria (GE: 28 % vs GC: 22 %; RR 1,09; IC 95 %; 0,95 a 1,25; p=0,24) o fuga anastomótica (GE: 9 % vs GC: 8 %; RR 1,01; IC 95 %; 0,94 a 1,09; p=0,81) (65).

Por otro lado, se reportó un efecto positivo en relación a la respuesta inflamatoria. La suplementación nutricional oral, durante el pre y post

operatorio, con arginina, omega-3 y nucleótidos favoreció el aumento del número de linfocitos (GE: $1,69 \pm 1,10$ mg/dL vs GC: $1,36 \pm 0,80$ mg/dL; $p=0,023$), según el estudio de investigación en España por Moya y cols., en una población adulta mayor. Pero no se reportó efectos favorables con respecto al aumento del número de leucocitos, aumento del nivel de albumina o disminución de la proteína C reactiva (PCR). (104)

La presente revisión sistemática con metaanálisis recopiló y resumió los resultados de las investigaciones clínicas relacionadas con el efecto de la inmunonutrición enteral, con el fin de proporcionar una calidad de evidencias alta sobre la eficacia de esta intervención en pacientes oncológicos hospitalizados por cirugías mayores gastrointestinales.

Reportando así un nivel de certeza baja y una fuerza de recomendación débil para los resultados de complicaciones post operatorias por infecciones (RR 0.74 IC 95%; 0.60-0.90, $p=0.003$; $I^2=12\%$) para el tratamiento con inmunonutrición enteral, aplicada a pacientes con cáncer gástrico y colon. Pero con relación a las modificaciones de la respuesta inflamatoria para los resultados de recuento leucocitario total, proteína C reactiva y linfocitos T CD4, se reportó un nivel de certeza muy baja y una fuerza de recomendación débil.

Por ende, nuestro estudio está respaldado desde el punto de vista metabólico por los resultados dados por D'Ignazio en 2020, que menciona que la suplementación enteral con inmunonutrientes (arginina, omega 3 y nucleótidos) durante siete días antes de la cirugía en paciente con cáncer de gástrico y/o colon, reportan tener un impacto favorable en

el microambiente tumoral, activando la vía inflamatoria, en términos de respuesta humoral y celular (43).

En esta investigación se basa en el análisis inmunohistoquímico de los cortes histológicos evaluados durante la biopsia preoperatoria y después de la extracción de la muestra quirúrgica, donde en este último se reportó que en las estructuras inmunofenotípicas de las células inmunes en el microambiente tumoral evaluado de las piezas quirúrgicas, presentaron un mayor número de linfocitos T citotóxicos y T auxiliares, pero así mismo se obtuvo un menor número de linfocitos que presentaban un fenotipo de agotamiento (linfocitos CD8 y PD-1 positivos) y de fenotipo regulador (linfocitos CD4 y FOXP3) en comparación con lo mostrado en la biopsia preoperatoria (43).

Por otro lado, se demostró que es más eficaz el tratamiento en conjunto de la inmunonutrición enteral conformado por arginina, nucleótidos y omega-3 en comparación de dar el tratamiento de manera individual de estos inmunonutrientes (65,81). Actualmente, no se puede dar una recomendación exacta, porque la evidencia es escasa sobre el tratamiento de su prescripción individual de los inmunonutrientes durante la terapia pre y post quirúrgica en paciente con cáncer gástrico o de colon. Todos estos criterios se respaldan por ESPEN en los ítems que abarca del N°11 al N°13 (18) de la guía de nutrición clínica en cirugía y el ítem N° 25 (9) de la guía de nutrición clínica en el cáncer.

Por último, esta investigación servirá de insumo para el diseño de una guía de práctica clínica basada en evidencias científicas con respecto a la inmunonutrición enteral, cuya finalidad será complementar los

protocolos establecido en los hospitales a nivel nacional para reducir las complicaciones post operatorias y las alteraciones sobre la respuesta inflamatorias en los pacientes oncológicos sometidos a cirugías mayores gastrointestinales.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

Se pudo observar que los artículos ECA evaluados presentaron moderadamente un riesgo incierto y alto riesgo de sesgo con respecto al cegamiento de los participantes y del personal de estudio. Esto podría generar un bajo grado de error sistemático (108,109). Por otro lado, cada estudio evaluado ECA reportó algunas diferencias clínicas, metodológicas y estadísticas (108,109). Por ende, esto generaría la limitación de no poder analizar por igual a todos los artículos ECA seleccionados, solo se evaluarán por igual a algunos que tengas similitud entre sí y se encontró alta heterogeneidad entre los estudios evaluados.

LIMITACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANALISIS

Se determino como primera limitante al posible sesgo de publicación observado en funnel plots en los desenlaces secundarios. Por otro lado, como segunda limitante, en este trabajo solo se incluyeron publicaciones de estudios ECA cuyo texto completo está disponible, en inglés, español y portugués. En consecuencia, algunos trabajos valiosos desde el punto de vista de su aporte científico se quedaron fuera de este análisis crítico de la revisión sistemática con metaanálisis.

La tercera limitación fue que no se especificó el promedio de requerimiento nutricional energético, promedio del requerimiento

proteico, el promedio del peso corporal y el promedio de índice de masa corporal de los pacientes oncológicos quirúrgicos suplementados con inmunonutrientes enterales de cada ECA evaluada, debido a que los estudios incluidos carecían de esta información.

La cuarta limitación fue un análisis de sensibilidad limitado que requiere un análisis a profundidad para evaluar la robustez de las medidas de efecto global y evaluar las causas plausible de heterogeneidad entre los estudios.

La quinta limitación fue que los metaanálisis de los objetivos secundarios con pocos estudios ECA evaluados, presentaron una alta heterogeneidad, pero se tomó la decisión de evaluarlos advirtiendo claramente sus limitaciones analíticas y de interpretación (110).

La sexta limitación fue que no se realizó un análisis por subgrupos en los metaanálisis de los outcomes primarios que tuvieron intervenciones muy diferentes con relación a los inmunonutrientes enterales (glutamina, omega 3, arginina y nucleótidos) por la limitada cantidad de estudios que evaluaran de forma uniforme los desenlaces de interés de la revisión sistemática con metaanálisis.

VII. CONCLUSIONES

1. La inmunonutrición enteral con arginina, omega-3, glutamina y nucleótidos en paciente con cáncer gástrico y/o colon en tratamiento pre y post operatorio, disminuye las complicaciones post operatorias por infecciones, con un nivel de certeza baja y una fuerza de recomendación débil para una intervención.

2. La inmunonutrición enteral con arginina, omega-3, glutamina y nucleótidos en paciente con cáncer gástrico y/o colon en tratamiento pre y post operatorio, modifican los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria de la proteína C reactiva, recuento leucocitario total y linfocitos T CD4, con un nivel de certeza muy baja y una fuerza de recomendación débil para una intervención.

3. Existe una cantidad limitada de ensayos clínicos que abordan la inmunonutrición con arginina, glutamina, omega-3 y nucleótidos, por vía enteral, en pacientes con cáncer gástrico o de colon por lo cual los hallazgos son heterogéneos y presentan un riesgo de sesgo de bajo a moderado.

4. El reporte de mortalidad y efecto secundarios de la intervención fue trivial en los estudios evaluados en la revisión sistemática con metaanálisis.

VIII. RECOMENDACIONES

1. El monitoreo nutricional debe ser parte de la rutina de los pacientes con cáncer gástrico o de colon en tratamiento de cirugía mayor con presencia de complicaciones post operatorias y alteraciones en el sistema inmune. Por ende, para que estos cambios puedan dar resultados positivos con relación al estado nutricional deben ser suplementados con inmunonutrientes como arginina, glutamina, omega-3 y nucleótidos durante el pre y post operatorio, teniendo en cuenta la dosis y duración de la terapia nutricional.

2. Se propone ejecutar más estudios de investigación de tipo ensayos clínicos aleatorizados, para así realizar futuros análisis de revisiones sistemáticas o de metaanálisis sobre el tema de inmunonutrición enteral en pacientes oncológicos, en especial en el Perú y América del Sur, porque no se han encontrado estudios con respecto a la mejoría del estado nutricional por la suplementación de inmunonutrientes en estos tipos de pacientes.

3. Podría ser un tratamiento en estos tipos de pacientes el trabajo multidisciplinario en salud, cuya finalidad es tener un mayor impacto y resultados estadísticamente significativos con respecto a las prescripciones de la inmunonutrición enteral en los pacientes oncológicos durante su tratamiento quirúrgico.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. All cancers Source: Glocan 2020 - World Health Organization [Internet]. 2020 [citado 7 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394-424.
3. International Agency for Research on Cancer. Peru Source : Globocan 2020 - World Health Organization [Internet]. 2020 [citado 8 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
4. Vallejos-sologuren CS, Aguilar-cartagena A, Flores-flores CJ. Situacion del cancer en el Perú. *Diagnóstico.* 2020;52(2):77-85.
5. Ocón Bretón MJ, Luengo Pérez LM, Virizuela JA, Álvarez Hernández J, Jiménez Fonseca P, Cervera Peris M, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: An expert consensus report. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(xx):17-23.
6. Vargas-Arce Y, Abarca-Gómez L. Prevalencia de la caquexia oncológica en pacientes a nivel de atención primaria: un enfoque paliativo. *Acta Med Costarric.* 2016;58(4):171-7.

7. Diego B, Huata Vilca A. Valoración nutricional y su repercusión post operatoria mediata en pacientes sometidos a cirugía por volvulo de sigmoides, HRMNB agosto - diciembre 2017. [PUNO]: UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO; 2017.
8. Correa J, Figueroa J, Castaño R, Madrid J, Calle M, Sanbria A. Principios de cirugía oncológica. Rev Colomb. 2016;31:185-96.
9. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition [Internet]. 2021;40(5):2898-913. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
10. Cárdenas D, Bermúdez C, Echeverri S, Pérez A, Puentes M, López L, et al. Cartagena declaration. The international declaration on the right to nutritional care and the fight against malnutrition. Nutr Hosp. 1 de julio de 2019;36(4):974-80.
11. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical Nutrition [Internet]. 2017;36(3):623-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
12. Bejarano Rosales M. Análisis comparativo de las guías de la ESPEN y la Academia de Nutrición y Dietética Americana sobre cuidado nutricional del paciente con cáncer publicadas en 2017. Revista de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. 2019;2:29-41.

13. José Martins Gonçalves T, Mika Horie L, Elisa Adami Batista Gonçalves S, Kelly Bacchi M, Chiconelli Bailer M, Gonzalez Barbosa-Silva T, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no envelhecimento. 2019;
14. César P, De La Torre A, Wally BCotrina, MEsther RDenegri SJoel ECadillo AAntonia D, Castillo PCastillo, JLázaro E, et al. Nutricionista Clínico : Un profesional del salud imprescindible en tiempos de COVID - 19. 2020.
15. Carlos Cuya Mamani. Inmunonutricion en la salud y la enfermedad. Revista Ciencias y Desarrollo . 2015;19:84-8.
16. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition. 2019;38(1):48-79.
17. Bermúdez C, Sanabria Á, Ayala J, Becerra A, Chona M, Colpas L, et al. Inmunonutrición perioperatoria. Consenso de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo. 2019;2(1):15-28.
18. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical Nutrition. 1 de julio de 2021;40(7):4745-61.
19. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso nacional de nutrição oncológica. 2016;2:1-114.
20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso nacional de nutrição oncológica. 2015;1:1-186. Disponible en: www.inca.gov.br

21. Wally B, Cotrina M, Esther R, Denegri S, Cadillo JA, Castillo MP, et al. Prevalencia del riesgo de desnutrición y situación de la terapia nutricional en pacientes adultos hospitalizados en Perú. *Revista de Nutricion Clinica y Metabolismo* [Internet]. 2020;3:1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.35454/rnmc>
22. Heffernan DS, Evans HL, Huston JM, Claridge JA, Blake DP, May AK, et al. Surgical Infection Society Guidance for Operative and Peri-Operative Care of Adult Patients Infected by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Surg Infect (Larchmt)*. 1 de mayo de 2020;21(4):301-8.
23. Rubino F, Cohen R V, Mingrone G, le Roux CW, Mechanick JI, Arterburn DE, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de julio de 2020;8(7):640-8.
24. Riveros M, González L, Duré2duré2 Z, Villalba W, Encina W, Arandia J, et al. Efecto de los protocolos perioperatorios de recuperacion mejorada y convencional sobre la glicemia y el porcentaje de linfocitos en pacientes con cancer colorrectal en el Instituto Nacional del Cancer «Prof.Dr.Manuel Riveros». *Cir parag*. 2019;44:19-23.
25. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CM. Nutrition Optimization Prior to Surgery. *Nutrition in Clinical Practice*. 17 de febrero de 2014;29(1):10-21.

26. 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. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 6 de agosto de 2019;23(8):1682-93.
27. Bermúdez C, Sanabria Á, Ayala J, Becerra A, Chona M, Colpas L, et al. The Consensus of the Colombian Clinical Nutrition Association. 2019.
28. Sánchez C. Conociendo Y Comprendiendo La Célula Cancerosa: Fisiopatología Del Cáncer Knowing and Understanding the Cancer Cell: Physiopathology of Cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(4):553-62.
29. Tipos de cáncer | Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) [Internet]. [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/kinds.htm>
30. Casciato D, Territo M. Manual de Oncología Clínica [Internet]. 7.^a ed. Casciato D, Territo M, editores. Vol. 1, 7 edición . 2012 [citado 26 de febrero de 2022]. 1-928 p. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788415684060/Manual+de+Oncolog%C3%ADa+Cl%C3%ADnica+-+7%C2%BA+Ed>
31. Paredes Terrones X, Pérez-Agüero C, Runzer-Colmenares FM, Parodi JF. Factores asociados a complicaciones quirúrgicas en pacientes adultos mayores con neoplasias gastrointestinales del Centro Médico Naval. *Horizonte Médico (Lima)*. 2020;20(1):45-53.

32. Sánchez AC, Papapietro K v. Nutrición perioperatoria en protocolos quirúrgicos para una mejor recuperación postoperatoria (Protocolo ERAS) Perioperative nutrition in ERAS Protocols. Vol. 145, Rev Med Chile. 2017.
33. Zhu L, Zhu X, Wu Y. Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications. Vol. 12, Biomolecules. MDPI; 2022.
34. Xiao D, Zeng L, Yao K, Kong X, Wu G, Yin Y. The glutamine-alpha-ketoglutarate (AKG) metabolism and its nutritional implications. Vol. 48, Amino Acids. Springer-Verlag Wien; 2016. p. 2067-80.
35. Yoo HC, Yu YC, Sung Y, Han JM. Glutamine reliance in cell metabolism. Vol. 52, Experimental and Molecular Medicine. Springer Nature; 2020. p. 1496-516.
36. Zhu L, Hu X, Jin H. Effect of glutamine metabolism on chemoresistance and its mechanism in tumors. Vol. 50, Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences. NLM (Medline); 2021. p. 32-40.
37. Leone RD, Zhao L, Englert JM, Sun IM, Oh MH, Sun IH, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. Science (1979). 22 de noviembre de 2019;366(6468):1013-21.
38. Li T, Le A. Glutamine metabolism in cancer. En: Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer New York LLC; 2018. p. 13-32.

39. Cluntun AA, Lukey MJ, Cerione RA, Locasale JW. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. Vol. 3, Trends in Cancer. Cell Press; 2017. p. 169-80.
40. Crusio WE, Radeke HH. The Heterogeneity of Cancer Metabolism [Internet]. 2021. Disponible en: <http://www.springer.com/series/5584>
41. Altman BJ, Stine ZE, Dang C V. From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy. Vol. 16, Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group; 2016. p. 619-34.
42. Teixeira JS, Seeras A, Sanchez-Maldonado AF, Zhang C, Su MSW, Gänzle MG. Glutamine, glutamate, and arginine-based acid resistance in *Lactobacillus reuteri*. Food Microbiol. 2014;42:172-80.
43. D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, Polom K, Marano L, Spagnoli L, et al. Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified. Clin Nutr ESPEN. 1 de agosto de 2020;38:153-9.
44. Reyes-Torres C, Delgado-Salgado AD, Díaz-Paredes S, Willars-Inman EL. Inmunonutrición en el paciente oncológico quirúrgico: actualización y estado del arte. Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo. 8 de diciembre de 2022;5(4).
45. Albaugh VL, Pinzon-Guzman C, Barbul A. Arginine—Dual roles as an onconutrient and immunonutrient. J Surg Oncol. 1 de marzo de 2017;115(3):273-80.

46. Morris SM. Arginine metabolism revisited. *Journal of Nutrition*. 1 de diciembre de 2016;146(12):2579S-2586S.
47. Dai W, Zhang J, Li S, He F, Liu Q, Gong J, et al. Protein Arginine Methylation: An Emerging Modification in Cancer Immunity and Immunotherapy. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
48. Morris SM. Recent advances in arginine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:45-51.
49. Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. Vol. 11, *DMM Disease Models and Mechanisms*. Company of Biologists Ltd; 2018.
50. Guccione E, Richard S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation. Vol. 20, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 642-57.
51. Candela CG, Milla SP, Lozano EC, Di Martino M, Alcolea NG, Roldán JO, et al. Immunonutrition in fast-track surgical patients-evidence review and adapted algorithm. *Nutr Hosp*. 2021;38(3):601-21.
52. Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
53. Harwood JL. Polyunsaturated Fatty Acids: Conversion to Lipid Mediators, Roles in Inflammatory Diseases and Dietary Sources. *Int J Mol Sci* [Internet]. 16 de mayo de 2023;24(10):8838. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8838>

54. Mullen NJ, Singh PK. Nucleotide metabolism: a pan-cancer metabolic dependency. Vol. 23, Nature Reviews Cancer. Nature Research; 2023. p. 275-94.
55. Beltrán S MA, Arcos P J, Urbina C O, Rodríguez V F, Hermosilla V R, Fuentes M T. Respuesta inflamatoria postoperatoria en pacientes con cáncer gástrico reseccionado. Revista Chilena de Cirugía. 2015;67(4):371-7.
56. Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Echevarría-Víctores A. Postoperative complications and clinical outcomes among patients undergoing thoracic and gastrointestinal cancer surgery: A prospective cohort study. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(1):40-8.
57. Salaverry García O. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima). Facultad de Medicina. Escuela Académico Profesional de Medicina Humana. Departamento Académico de Cirugía. 1999 [citado 13 de marzo de 2022]. p. 1-674 Cirugía: I cirugía general. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/ficha_t1.htm
58. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol. Medicine [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 23 de septiembre de 2020];95(21):e3704. Disponible en: <http://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000003704>
59. Martin RCG, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced

- pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1 de abril de 2017;43(4):772-9.
60. Manzanares Campillo M del C, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 23 de septiembre de 2020];85(5):393-400. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009741116301104>
61. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 16 de diciembre de 2018 [citado 23 de septiembre de 2020];18(1):11. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0741-y>
62. Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab*. 1 de febrero de 2019;74(1):53-61.
63. Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, Isenring EA, Smith L, Jamieson GG. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition *versus* standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. *British Journal of Surgery*. 1 de septiembre de 2018;105(10):1262-72.

64. Miyauchi Y, Furukawa K, Suzuki D, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, et al. Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. *International Journal of Surgery*. 1 de enero de 2019;61:69-75.

65. Peters EG, Smeets BJJ, Nors J, Back CM, Funder JA, Sommer T, et al. Perioperative lipid-enriched enteral nutrition versus standard care in patients undergoing elective colorectal surgery (SANICS II): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 24 de septiembre de 2020];3(4):242-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125318300311>

66. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo DN. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 23 de septiembre de 2020];270(2):247-56. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000658-201908000-00011>

67. Ashida R, Okamura Y, Wakabayashi-Nakao K, Mizuno T, Aoki S, Uesaka K. The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Dig Surg*. 1 de junio de 2019;36(4):348-56.

68. Lino R CR, Vasquez R EJ. Eficacia de la nutrición enteral comparado la nutrición parenteral para disminuir complicaciones en pacientes post

- operados de cirugía gastrointestinal. Universidad Privada Norbert Wiener; 2018.
69. Uribe Salas AA. Relación entre tipo de nutrición enteral y recuento total de linfocitos preoperatorios con complicación postoperatoria en pacientes con cáncer gastrointestinal. Hospital Nacional Hipólito Unanue. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) ; 2014.
 70. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. 2011. 1-639 p. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
 71. Shea BJ y col.BMJ. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Act Pract Ambul [Internet]. 2018 [citado 26 de septiembre de 2020];21:4-13. Disponible en: www.evidencia.org.ar
 72. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. agosto de 2010;63(8):834-40.
 73. Moraga JC, Cartes-Velásquez R. Pautas de cHeQueO, Parte ii: QuOrOm y Prisma* dOcumentOs. Vol. 67, Rev Chil Cir. 2015.
 74. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeché R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 26 de septiembre de 2020];47(1):48-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656714000493>

75. Murad MH, Mustafa RA, Schünemann HJ, Sultan S, Santesso N. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. *Evid Based Med.* 1 de junio de 2017;22(3):85-7.
76. Schünemann H, Brožek J, Oxman A, Guyatt G. Manual para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones utilizando el enfoque GRADE.. 2017 [citado 17 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
77. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* febrero de 2014;92(2):82-8.
78. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington; 2018.
79. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery.* mayo de 2012;99(5):621-9.
80. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and ω -3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg.* septiembre de 2009;33(9):1815-21.

81. Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of ω -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 1 de mayo de 2019;61:125-31.
82. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 1 de marzo de 2017;104(4):377-83.
83. Ma C, Tsai H, Su W, Sun L, Shih Y, Wang J. Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study. *J Postgrad Med*. 1 de julio de 2018;64(3):155-63.
84. Li K, Xu Y, Hu Y, Liu Y, Chen X, Zhou Y. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Journal of Investigative Surgery*. 25 de noviembre de 2020;33(10):950-9.
85. Scislo L, Pach R, Nowak A, Walewska E, Gadek M, Brandt P, et al. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients—Randomized Clinical Trial. *Nutr Cancer*. 3 de abril de 2018;70(3):453-9.
86. Marano L, Porfidia R, Pezzella M, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral

- immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: A prospective randomized study. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2013;20(12):3912-8.
87. Klek S, Scislo L, Walewska E, Choruz R, Galas A. Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric cancer patients: A randomized, controlled trial. *Nutrition.* 1 de abril de 2017;36:46-53.
88. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clinical Nutrition.* febrero de 2005;24(1):55-65.
89. Chen DW, Fei ZW, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg.* 2005;28(2):121-4.
90. Liu H, Ling W, Shen ZY, Jin X, Cao H. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy. *J Dig Dis.* agosto de 2012;13(8):401-6.
91. Zhao H, Zhao H, Wang Y, Jing H, Ding Q, Xue J. Randomized clinical trial of arginine-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(9):1465-70.
92. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* julio de 2007;21(7):1175-9.

93. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *British Journal of Surgery*. enero de 2014;101(2):33-42.
94. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today*. diciembre de 2006;36(12):1063-8.
95. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. Vol. 36, *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone; 2017. p. 1457-64.
96. 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). Vol. 44, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 742-67.
97. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Rev Med Chile*. 2014;142:630-5.
98. Song GM, Liu XL, Bian W, Wu J, Deng YH, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Disponible en: www.impactjournals.com/oncotarget/
99. 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. Vol. 94, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
100. Yanok RMP, Sa'Id IIM, Chau SH, Seng KY, Safii NS, Yap WB. A systematic review on the effectiveness of enteral immunonutrition (EIN) on pre- And post-operative outcomes in gastric cancer patients. Vol. 49, *Sains Malaysiana*. Penerbit Universiti Kebangsaan Malaysia; 2020. p. 625-34.
 101. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*. 1 de febrero de 2021;36(1):22-8.
 102. Urquiza G, Arteaga R, Chacon P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnostico clinico. *Rev Med La Paz*. 2019;25(2).
 103. 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*. 1 de agosto de 2020;38:28-42.
 104. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an Enhanced Recovery (ERAS) protocol. *Medicine (United States)*. 1 de mayo de 2016;95(21).
 105. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery:

- Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clinical Nutrition. diciembre de 2012;31(6):783-800.
106. Riveros M, González L, Duré2duré2 Z, Villalba W, Encina W, Arandia J, et al. Efecto de los protocolos perioperatorios de recuperación mejorada y convencional sobre la glicemia y el porcentaje de linfocitos en pacientes con cáncer colorrectal en el Instituto Nacional del Cáncer “Prof. Dr. Manuel Riveros”. Cir parag. 2019;44.
 107. Thornblade LW, Varghese TK, Shi X, Johnson EK, Bastawrous A, Billingham RP, et al. Preoperative Immunonutrition and Elective Colorectal Resection Outcomes. En: Diseases of the Colon and Rectum. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 68-75.
 108. Oliveros H. Heterogeneity in meta-analyses: Our greatest ally? Revista Colombiana de Anestesiología. 1 de julio de 2015;43(3):176-8.
 109. Arias MM, Molina M. Lectura crítica en pequeñas dosis Aspectos metodológicos del metaanálisis. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2018;20:297-302. Disponible en: www.cienciasinseso.com
 110. Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. Am J Epidemiol [Internet]. 1999;150:206-15. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/>

X. ABREVIATURAS

GCO: Observatorio Global del Cáncer

ASR: Estandarizadas por edad

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

FELANPE: Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional,
Nutrición Clínica y Metabolismo

Eat Righ: Academia de Nutrición y Dietética Americana

BRASPEN: Sociedad Brasileña de Parenteral y Nutrición Enteral

ANUTRIC: Asociación de Nutricionista Cínicos del Perú

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

PCR: Proteína C reactiva

IL-6: Interleucina - 6

OR: Odds Ratio

RR: Riesgo Relativo

IC: Intervalo de Confianza

BVSSalud: Biblioteca virtual de salud

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development
and Evaluation

UCSUR: Universidad Científica del Sur

Cochrane RoB: Herramienta Cochrane Risk of Bias

G.E: Grupo Experimental o de Inmunonutrición

G.C: Grupo Control o Placebo

GB: Grupo Basal

D: Día

SNY: Sonda nasoyeyunal

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

pg: picogramo

PO: Post operado

cel: células.

DM: Diferencia de medias

SMD: Diferencia de medias estandarizadas

XI. ANEXOS

ANEXO 1

Sistema de estadificación TNM del cáncer gástrico			
Tumor primario (T)		Ganglios linfáticos regionales	
TX	No puede evaluarse el tumor primario	NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
T0	No hay signos de tumor primario	N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
T1s	Carcinoma in situ (tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia)	N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
T1a	El tumor invade la lámina propia o la submucosa	N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
T1b	El tumor invade la submucosa	N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
T2	El tumor invade la muscular propia	N3b	Metástasis en > 15 ganglios linfáticos regionales
T3	El tumor penetra el tejido conjuntivo subseroso visceral ni otras estructuras adyacentes	MX	No pueden evaluarse las metástasis a distancia
T4a	El tumor invade la serosa	M0	Ausencia de metástasis a distancia
T4b	El tumor invade estructuras adyacentes	M1	Presencia de metástasis a distancia

ANEXO 2

Sistema de estadificación TNM para las neoplasias malignas de colon y recto			
Tumor primario (T)		Ganglios linfáticos regionales (N)	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario	NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
T0	Ausencia de signos de tumor primario	N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
T1s	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia	N1	Metástasis en 1-3 ganglios regionales
T1	Invasión de la submucosa	N1a	Metástasis en 1 ganglio regional
T2	Invasión de la muscular propia	N1b	Metástasis en 2-3 ganglios regionales
T3	Invasión a través de la muscular propia hacia los tejidos pericólicas	N1c	Depósitos tumorales en la subserosa, el mesenterio o los tejidos ericólicos o perirrectales no peritoneolizados, sin metástasis ganglionares regionales
T4a	El tumor penetra hasta la superficie del peritoneo visceral	N2	Metástasis en 4 o más ganglios regionales
T4b	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, o está adherido a los mismos.	N2a	Metástasis en 4-6 ganglios regionales
		N2b	Metástasis en 7 o más ganglios regionales
		Metástasis a distancia (M)	
		M0	Sin metástasis a distancia
		M1	Metástasis a distancia
		M1a	Metástasis confinadas a un órgano o localización (p. ej., hígado, pulmón, ovario y ganglionar regional)
		M1b	Metástasis en más de un órgano/ localización o en el retroperitoneo

ANEXO 3

Estadio anatómico/grupos pronósticos para las neoplasias de colon y recto					
Estadio		Clasificación TNM		Sistema de Duke	Sistema MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	B	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3

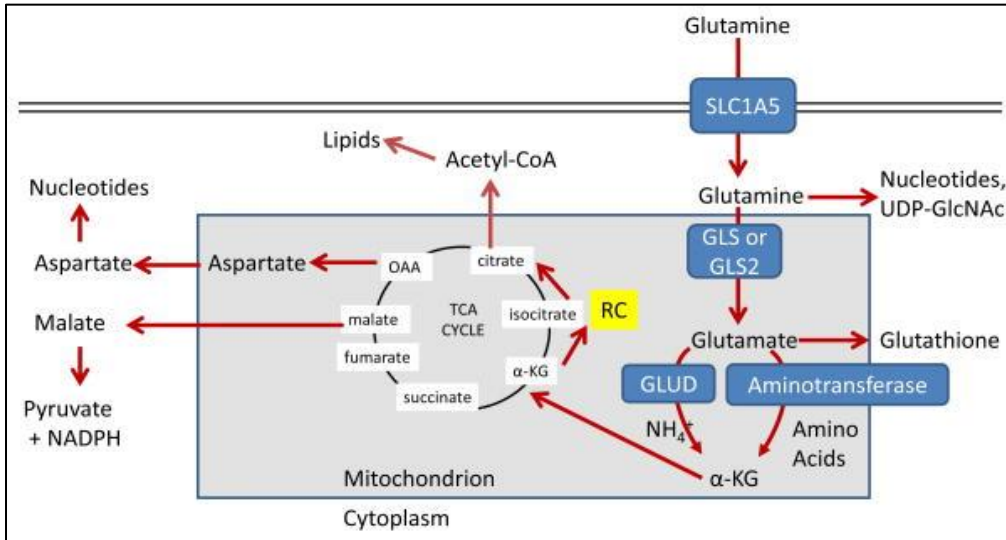
ANEXO 4

Sistema de estadificación para las neoplasias malignas de colon y recto					
Estadio		Clasificación TNM		Sistema de Duke	Sistema MAC
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

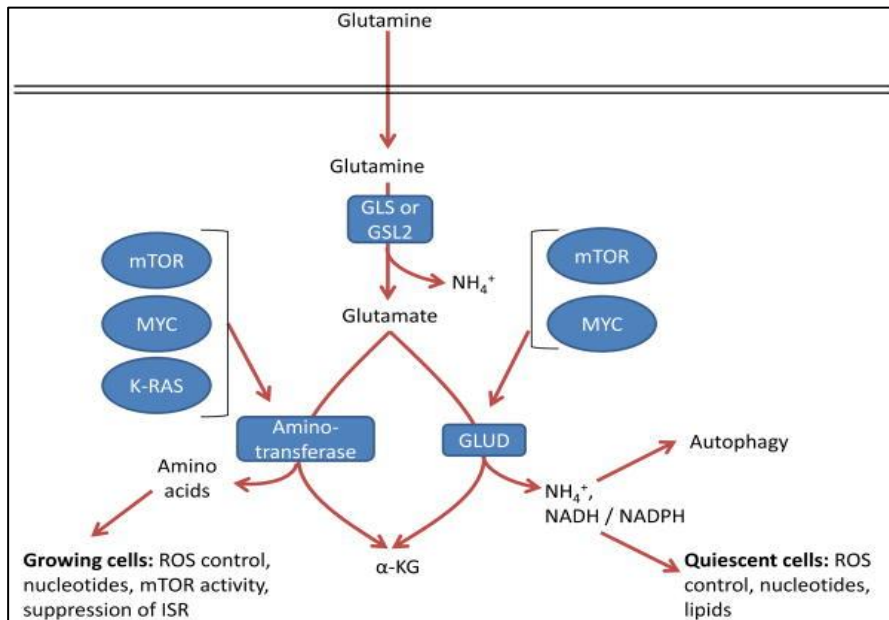
ANEXO 5

Principales destinos metabólicos y biosintéticos de la glutamina, omega 3, arginina y nucleótidos

Principales destinos metabólicos y biosintéticos de la glutamina

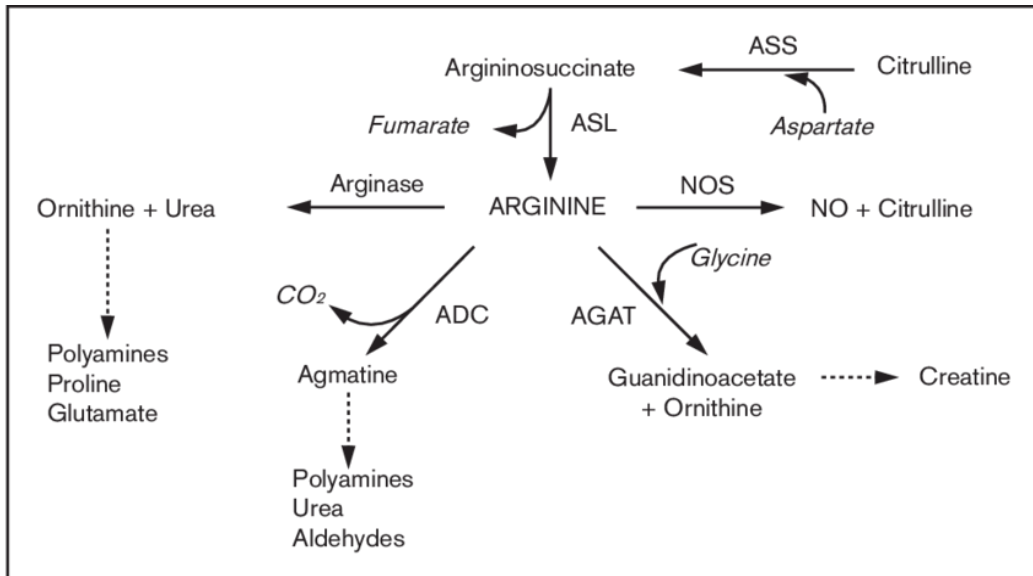


Fuente. Se muestra el metabolismo de la arginina. De "From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy", por Altman BJ, Stine ZE, Dang C V, 2016, Nature Reviews Cancer, 16(10), p. 31. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71> Copyright 2016 por PubMed Central (PMC)

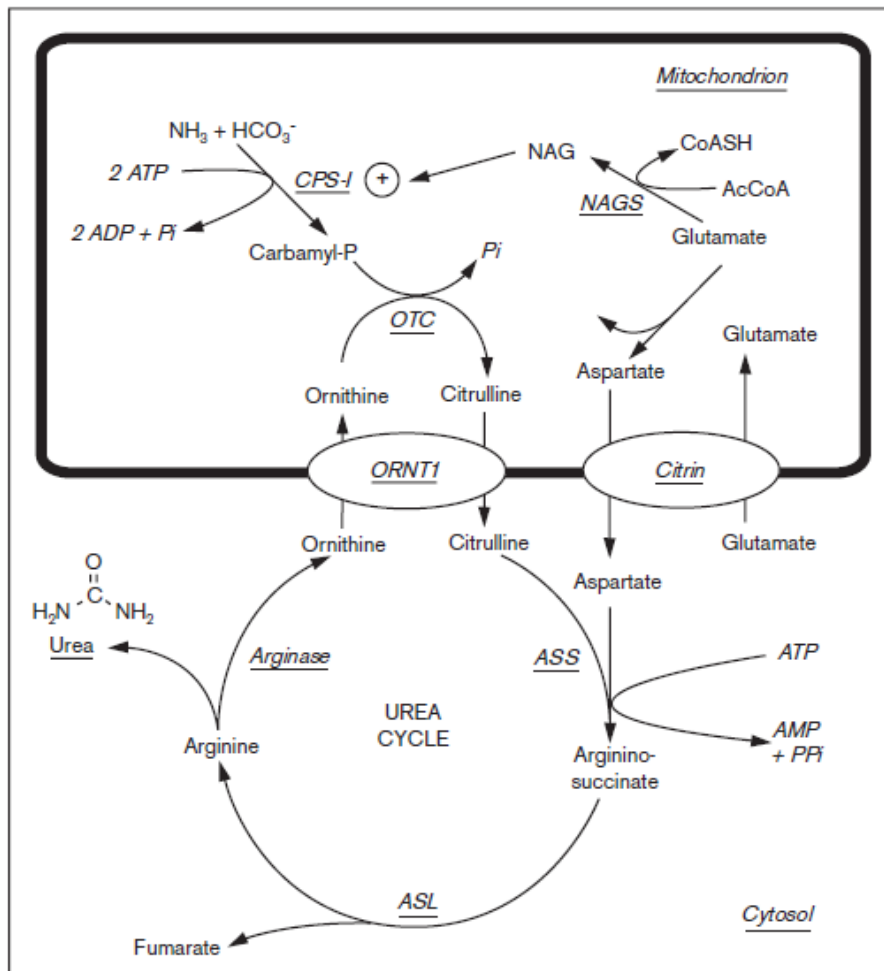


Fuente. Se muestra el metabolismo de la glutamina. De "From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy", por Altman BJ, Stine ZE, Dang C V, 2016, Nature Reviews Cancer, 16(10), p. 37. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71>. Copyright 2016 por PubMed Central (PMC)

Principales destinos metabólicos y biosintéticos de la arginina



Fuente. Se muestra el metabolismo de la arginina. De "Recent advances in arginine metabolism", por Morris Jr, 2004, Clin Nutr Metab Care, 7 (1), p. 46. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000109606.04238.88>

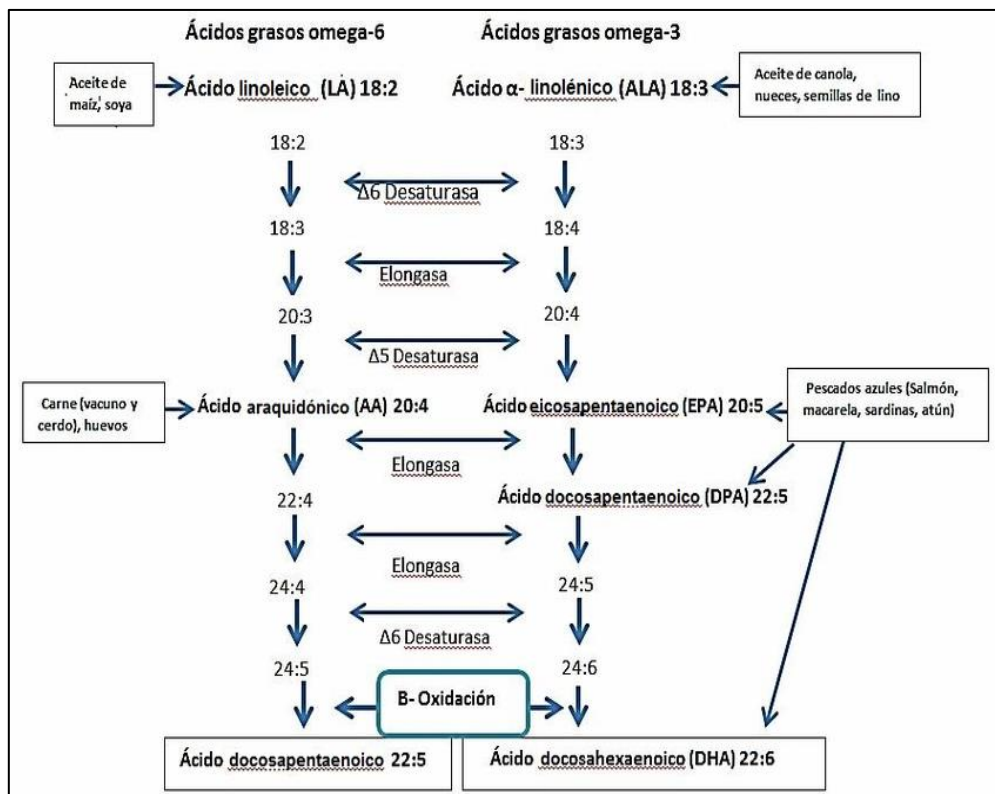


Fuente. Se muestra el ciclo de la urea, glutamina y arginina. De "Recent advances in arginine metabolism", por Morris Jr, 2004, Clin Nutr Metab Care, 7 (1), p. 47. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000109606.04238.88>

Principales destinos metabólicos y biosintéticos de omega 3

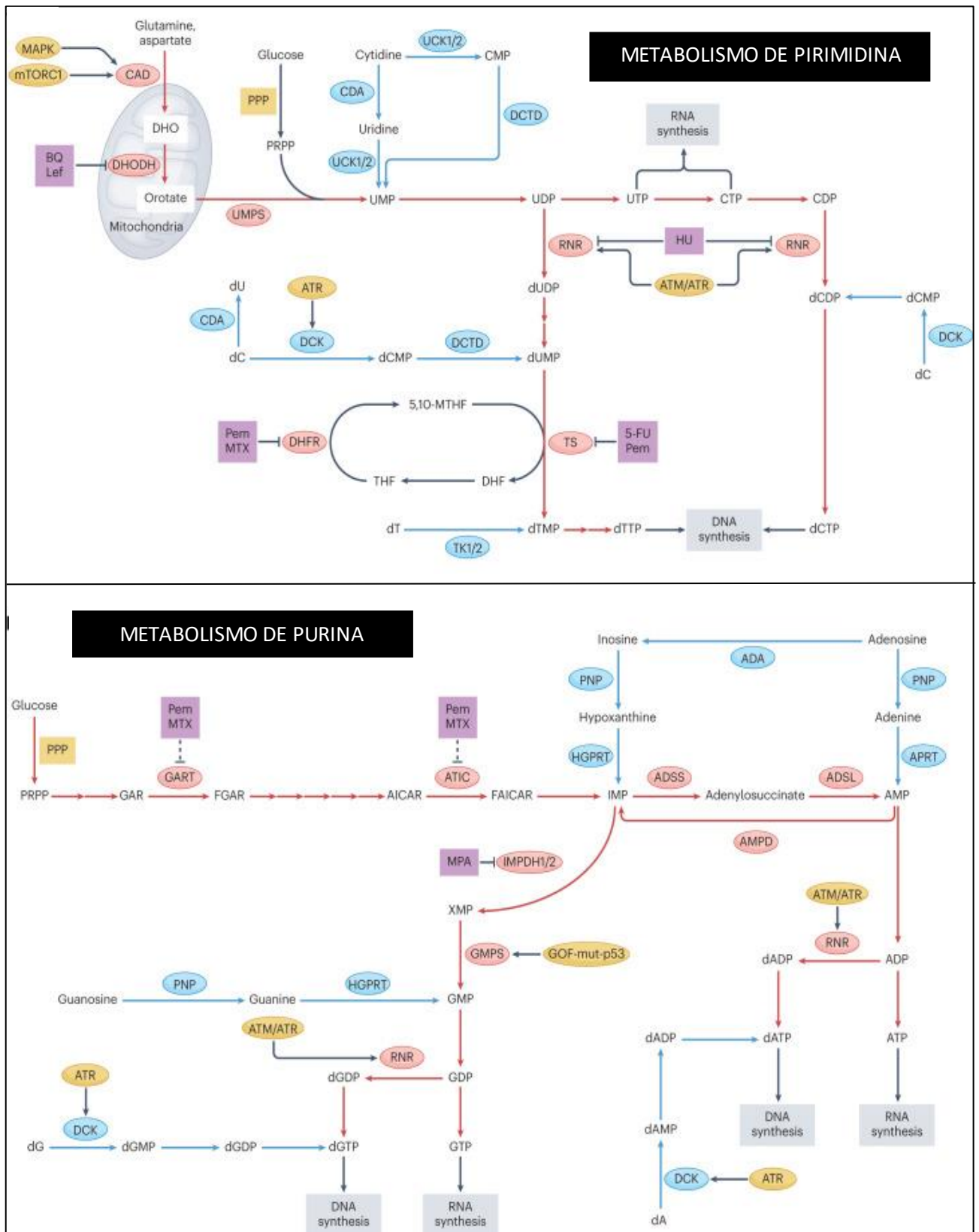


Fuente. Se muestra de bioconversión y efectos metabólicos de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). De “Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas”, por Valenzuela B, Tapia O, González E & Valenzuela B, 2011, Revista chilena de nutrición, 38(3), p.358. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011>



Fuente. Se muestra el metabolismo del omega 3 y 6. De “Ácidos grasos omega-6 y omega-3 de la dieta y carcinogénesis mamaria: bases moleculares y celulares”, por Otmara, 2015, Medicentro Electrónica, 19(3), p.135. (http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432015000300001)

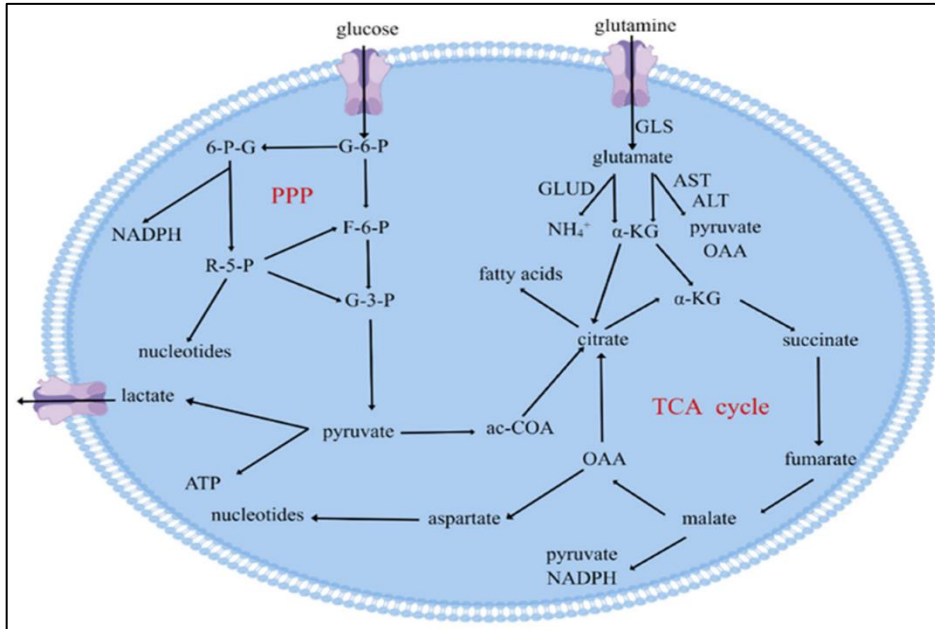
Principales destinos metabólicos y biosintéticos de nucleótidos



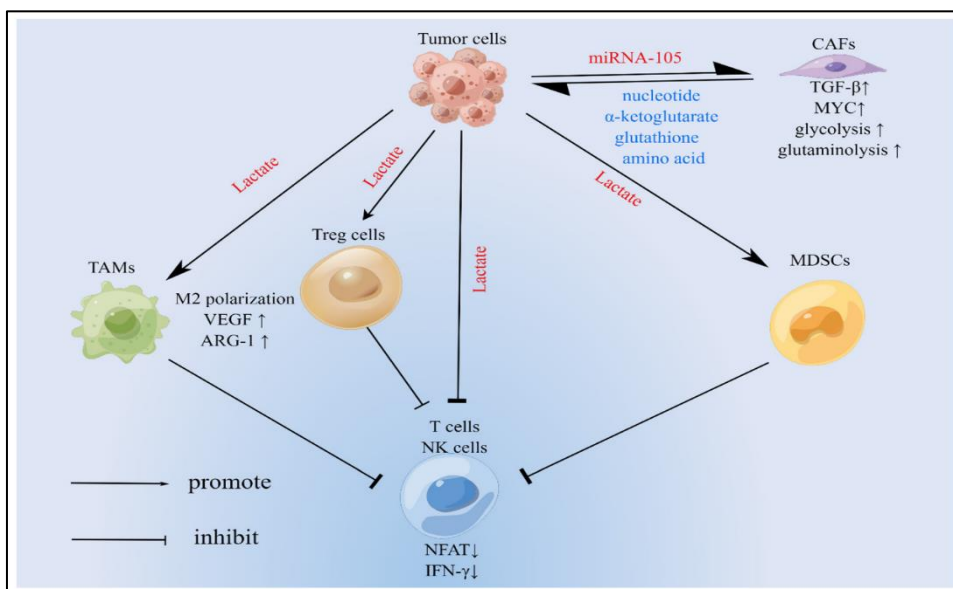
Fuente. Se muestra el metabolismo de los nucleótidos (pirimidina y purina). De "Nucleotide metabolism: a pan-cancer metabolic dependency", por Mullen, N. J., & Singh, P. K, 2023, Nature Reviews Cancer, 23(5), p. 278. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00557-7>. Copyright 2023 por PubMed Central (PMC)

ANEXO 6

Efecto Warburg en el metabolismo de las células neoplásicas



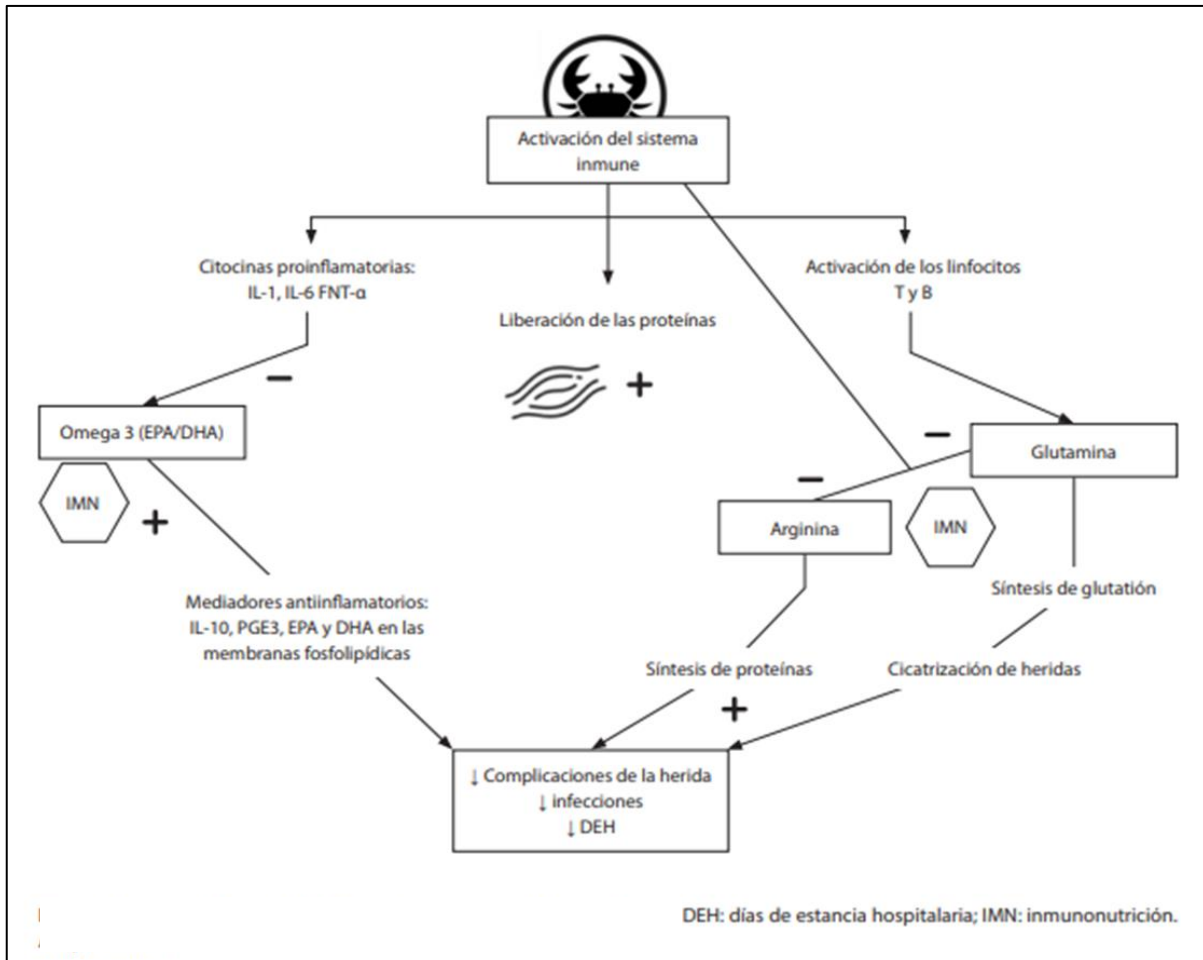
Fuente. Se muestra el metabolismo proporciona condiciones superiores para el crecimiento y proliferación de células tumorales. De “Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications” por Zhu, L., Zhu, X., & Wu, Y, 2022, Biomolecules, 12(4), p. 3. <https://doi.org/10.3390/biom12040580>



Fuente. Se muestra la interacción del metabolismo en el microambiente tumoral. De “Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications” por Zhu, L., Zhu, X., & Wu, Y, 2022, Biomolecules, 12(4), p. 5. <https://doi.org/10.3390/biom12040580>

ANEXO 7

Efecto de los inmunonutrientes enteral sobre el cáncer



Fuente. Se muestra el impacto del uso de la inmunonutrición en el paciente oncológico quirúrgico. Adaptado de "Immunonutrition in critical illness: what is the role?" por McCarthy MS, Martindale RG, 2018, Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 33(3), p. 350. <https://doi.org/10.1002/ncp.10102>.

ANEXO 8

Formulación de la pregunta de investigación según la estrategia PICO

PACIENTE	Pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales
INTERVENCION	Suplementación con inmunonutrición enteral
COMPARACION	Nutrición enteral estándar sin suplementación
RESULTADOS O OUTCOMES	<p>Resultados Primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones infecciosas - Cambios respuesta inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de proteína C reactiva • Concentración de TNF-α y IL6 • Concentración de albúmina • Conteo Leucocitario / Linfocitario • CD4, CD8 y razón CD4/CD8 <p>Resultados Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones no infecciosas - Estancia hospitalaria - Mortalidad
<p>La pregunta PICO es:</p> <p>- ¿La suplementación con inmunonutrición enteral como estrategia nutricional disminuirá las complicaciones post operatorias y modificará los cambios bioquímicos en la respuesta inflamatoria en los pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales?</p>	

ANEXO 9

Estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos

Ovid MEDLINE(R) <1946 to May Week 1 2023>		
Conjunto	Términos usados	Número de respuestas
1	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (animals not (humans and animals)).hw.	4435676
2	Cancer.mp. or exp Neoplasms/	4102769
3	tumor.mp.	1787749
4	exp Carcinoma/ or carcinoma.mp.	1008846
5	oncologic surgery.mp.	1089
6	2 or 3 or 4 or 5	4521456
7	Colorectal neoplasms.mp. or exp colorectal Neoplasms/	235367
8	(colorectal adj6 cancer\$.mp.	118909
9	(colorectal adj6 neoplasm\$.mp.	113408
10	(colorectal adj6 carcinoma\$.mp.	20896
11	(colorectal adj6 tumour\$.mp.	3143
12	(colorectal adj6 tumor\$.mp.	20853
13	exp "colorectal tumor"/su [Surgery]	50182
14	Stomach neoplasms.mp. or exp stomach Neoplasms/	109681
15	(Stomach adj6 cancer\$.mp.	13672
16	(Stomach adj6 neoplasm\$.mp.	110483
17	(Stomach adj6 carcinoma\$.mp.	4243
18	(Stomach adj6 tumour\$.mp.	708
19	(Stomach adj6 tumor\$.mp.	8437
20	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	368522
21	immunonutrition.mp.	693
22	immune modulating nutrition.mp.	15
23	nutritional support.mp. or exp Nutritional Support/	52761
24	exp Arginine/ or arginine.mp.	131821
25	exp Glutamine/ or glutamine.mp.	47386
26	omega-3 fatty acid.mp. or exp Fatty Acids, Omega-3/	29601
27	dietary supplements.mp. or exp Dietary Supplements/	102965
28	exp nucleotide/	567058
29	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	900427
30	surgery.mp. or exp General Surgery/	2834375
31	exp Preoperative Care/	72769

32	exp Surgical Procedures, Operative/	3520874
33	perioperative.mp. or exp Perioperative Care/ or exp Perioperative Period/	327967
34	30 or 31 or 32 or 33	4508961
35	1 and 6 and 29 and 34	624

Scopus <1981 to May Week 1 2023>		
Conjunto	Términos usados	Número de documentos recuperados
1	TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial") OR ABS (randomized) OR ABS (placebo) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("drug therapy") OR ABS (randomly) OR ABS (trial) OR ABS (groups)	10678950
2	TITLE-ABS-KEY (cancer OR neoplasms)	4812768
3	TITLE-ABS-KEY (tumor)	3907422
4	TITLE-ABS-KEY (carcinoma)	1361824
5	TITLE-ABS-KEY ("oncologic surgery")	1562
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	5961866
7	TITLE-ABS ("Colorectal neoplasms")	1939
8	TITLE-ABS (colorectal W/6 cancer)	155437
9	TITLE-ABS (colorectal W/6 neoplasm)	2581
10	TITLE-ABS (colorectal W/6 carcinoma)	25044
11	TITLE-ABS (colorectal W/6 tumour)	23223
13	TITLE-ABS (surgery)	1690176
14	TITLE-ABS ("stomach neoplasms")	214
15	TITLE-ABS (stomach W/6 cancer)	17727
16	TITLE-ABS (stomach W/6 neoplasms)	869
17	TITLE-ABS (stomach W/6 carcinoma)	6064
18	TITLE-ABS (stomach W/6 tumour)	7293
19	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1867870
20	TITLE-ABS-KEY (immunonutrition)	1564
21	TITLE-ABS ("immune modulating nutrition")	15
22	TITLE-ABS ("nutritional support")	12345
23	TITLE-ABS (arginine)	126351
24	TITLE-ABS (glutamine)	53450
25	TITLE-ABS ("omega-3 fatty acid")	13619
26	TITLE-ABS ("dietary supplements")	21933
27	TITLE-ABS (nucleotide)	419757
28	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	653181
29	TITLE-ABS-KEY ("General Surgery")	32259
30	TITLE-ABS-KEY ("Preoperative Care")	81848

31	TITLE-ABS-KEY ("Surgical Procedures, Operative")	53603
32	TITLE-ABS-KEY (perioperative OR "Perioperative Care" OR "Perioperative Period")	166124
33	29 or 30 or 31 or 32	316447
34	6 and 19 and 28 and 33	319

Web of Science <1993 to May Week 1 2023>		
Conjunto	Términos usados	Número de documentos recuperados
#1	TS=("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial") OR AB=(randomized) OR AB=(placebo) OR TS="drug therapy" OR AB=(randomly) OR AB=(trial) OR AB=(groups)	6881178
#2	TS=animals NOT TS=(humans AND animals)	1017877
#3	#1 NOT #2	6613733
#4	TS=(cancer OR neoplasms)	3247502
#5	TS=(tumor)	2158898
#6	TS=(carcinoma)	1066682
#7	TS="oncologic surgery"	1233
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	4565324
#9	TS="Colorectal neoplasms"	4577
#10	TS=(colorectal NEAR/6 cancer\$)	227042
#11	TS=(colorectal NEAR/6 neoplasm\$)	6067
#12	TS=(colorectal NEAR/6 carcinoma\$)	27493
#13	TS=(colorectal NEAR/6 tumour\$)	3623
#14	TS=(colorectal NEAR/6 tumor\$)	18977
#15	TS=("colorectal tumor")	2648
#16	TS="stomach neoplasms"	2186
#17	TS=(stomach NEAR/6 cancer\$)	11543
#18	TS=(stomach NEAR/6 neoplasm\$)	2955
#19	TS=(stomach NEAR/6 carcinoma\$)	3319
#20	TS=(stomach NEAR/6 tumour\$)	566
#21	TS=(stomach NEAR/6 tumor\$)	3508
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	267241
#23	TS = immunonutrition	1394
#24	TS = "immune modulating nutrition"	22
#25	TS = "nutritional support"	8808
#26	TS = arginine	129209
#27	TS = Glutamine	54013
#28	TS = "omega-3 fatty acid"	5545
#29	TS = "dietary supplements"	15112

#30	TS = "nucleotide"	395779
#31	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	597492
#32	TS = (surgery OR "General Surgery")	1483518
#33	TS = "Preoperative Care"	942
#34	TS = "Surgical Procedures, Operative"	746
#35	TS = (perioperative OR "Perioperative Care" OR "Perioperative Period")	118395
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	1524111
#37	#3 AND #8 AND #22 AND #31 AND #36	143

CENTRAL <Date Run: May 2023>		
Conjunto	Términos usados	Número de documentos recuperados
#1	(randomized controlled trial):ti,ab,kw OR (controlled clinical trial):ti,ab,kw OR (randomized):ab OR (placebo):ab OR (drug therapy):ti,ab,kw	1269277
#2	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Neoplasms] explode all trees	17367
#3	(tumor):ti,ab,kw	78232
#4	(carcinoma):ti,ab,kw	48213
#5	(oncologic surgery):ti,ab,kw	1093
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	135633
#7	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	11169
#8	(colorectal tumor):ti,ab,kw	5443
#9	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	18977
#10	(colorectal tumor):ti,ab,kw	5443
#11	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	3505
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	22271
#13	(immunonutrition):ti,ab,kw	369
#14	(immune modulating nutrition):ti,ab,kw	64
#15	(nutritional support):ti,ab,kw	4622
#16	(arginine):ti,ab,kw	4992
#17	(glutamine):ti,ab,kw	2294
#18	(omega-3 fatty acid):ti,ab,kw	4228
#19	(dietary supplements):ti,ab,kw	17358
#20	(nucleotide):ti,ab,kw	6264
#21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	19492
#22	(surgery):ti,ab,kw OR (General Surgery):ti,ab,kw	268646

#23	(Preoperative Care):ti,ab,kw	13109
#24	(Surgical Procedures):ti,ab,kw	33445
#25	(Perioperative Period):ti,ab,kw OR (perioperative):ti,ab,kw OR (Perioperative Care):ti,ab,kw	24664
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	1524111
#27	#6 AND #12 AND #21 AND #26	174

Nota: CENTRAL no reúne estudios en los que pudiera haber ensayos realizados en animales y tampoco contiene estudios que no sean ensayos clínicos controlados o cuasi experimentales. Los descriptores de búsqueda son más sencillos gracias a este filtro que realiza la colaboración COCHRANE.

Ovid EMBASE(R) <1947 to May Week 1 2023>		
Conjunto	Términos usados	Número de respuestas
1	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (animals not (humans and animals)).hw.	4785676
2	Cancer.mp. or Neoplasms /exp	4102769
3	tumor.mp.	1867549
4	Carcinoma /exp or carcinoma.mp.	1039542
5	oncologic surgery.mp.	1089
6	2 or 3 or 4 or 5	2541645
7	Colorectal neoplasms.mp. or colorectal Neoplasms /exp	235367
8	(colorectal near6 cancer\$).mp.	118909
9	(colorectal near6 neoplasm\$).mp.	113408
10	(colorectal near6 carcinoma\$).mp.	20896
11	(colorectal near6 tumour\$).mp.	3143
12	(colorectal near6 tumor\$).mp.	20853
13	exp "colorectal tumor"/su [Surgery]	50182
14	Stomach neoplasms.mp. or stomach Neoplasms /exp	105681
15	(Stomach near6 cancer\$).mp.	12276
16	(Stomach near6 neoplasm\$).mp.	123398
17	(Stomach near6 carcinoma\$).mp.	3342
18	(Stomach near6 tumour\$).mp.	794
19	(Stomach near6 tumor\$).mp.	4837
20	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	236502
21	immunonutrition.mp.	396
22	immune modulating nutrition.mp.	15

23	nutritional support.mp. or Nutritional Support /exp	62167
24	Arginine /exp or arginine.mp.	131821
25	Glutamine /exp or glutamine.mp.	47386
26	omega-3 fatty acid.mp. or Fatty Acids, Omega-3 /exp	29601
27	dietary supplements.mp. or Dietary Supplements /exp	102965
28	nucleotide /exp	567058
29	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	900427
30	surgery.mp. or General Surgery /exp	2834375
31	Preoperative Care /exp	72769
32	Surgical Procedures, Operative /exp	3520874
33	perioperative.mp. OR exp Perioperative Care /exp OR Perioperative Period /exp	273874
34	30 or 31 or 32 or 33	5046191
35	1 and 6 and 20 and 29 and 34	342

ANEXO 10

Análisis visual de funnel plots para el sesgo de publicación para todos los metaanálisis realizados

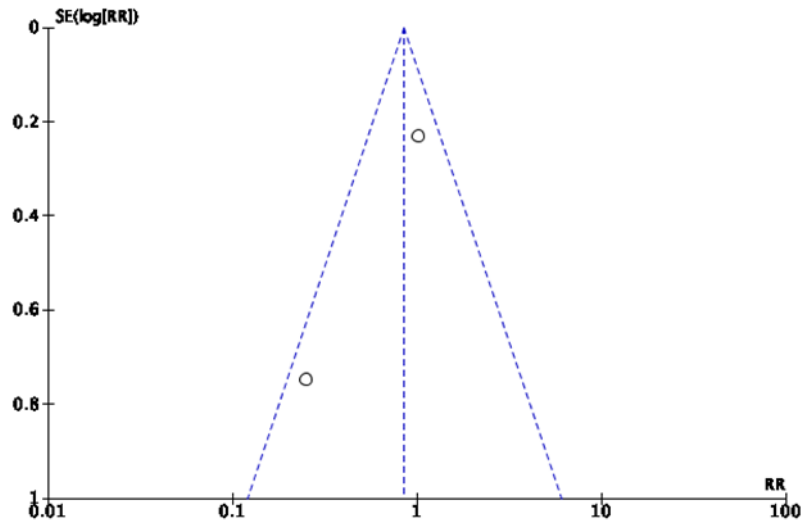


Gráfico 1. Funnel plot para sesgo de publicación para Cáncer Gástrico, complicaciones infecciosas.

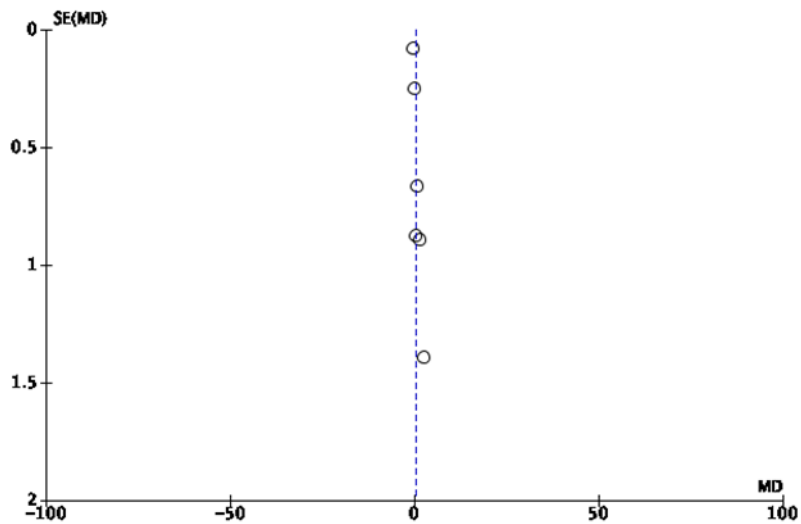


Gráfico 2. Funnel plot para sesgo de publicación para Cáncer Gástrico, albúmina.

ANEXO 11

Lista de verificación según PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	Resumen
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	26
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	33
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	34
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	34 / 132
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	34
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaban datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	34
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	30
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	30
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	36
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	38
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n° 5)).	36
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	N/A
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	36
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	38-39
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas	

		de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	39
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	37
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	36
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	37
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	41
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplan con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	41
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	44
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	59
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	76
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	59
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	76
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	76
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	76
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	136
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	73
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	83
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	96
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	96
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	85
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	149
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	149
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	N/A
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	34-36
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	36
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	120

ANEXO 12

Formato de base de datos de la publicación que refiere a los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (año) [Ref]	Diseño de investigación	País	Edad de Pacientes en Años (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Elementos de Inmunonutrición enteral	Iniciación de la Inmunonutrición enteral	Total, de tratamiento del apoyo nutricional (días)	Modo de alimentación enteral	Financiación / Conflicto de interés
“									

ANEXO 13

Formato de base de datos de la publicación de los resultados reportados en los pacientes con cáncer gástrico y de colon que recibieron tratamiento nutricional quirúrgico

Autor (año) [Ref]	Diagnóstico médico	Población / Muestra Tamaño (Grupo Experimental/ Grupo Control)	Regímenes de intervención del Grupo Experimental	Regímenes de intervención del Grupo Control	Resultados Reportados: Respuesta Inflamatoria	Resultados Reportados: Complicaciones post operatorias	Efectos secundarios / Mortalidad

ANEXO 14

Formato de resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia de recomendación

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados	Efecto relativo (95% CI)	N° de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios

ANEXO 15

Clasificación de los grados de la certeza de la evidencia en base al sistema GRADE

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	<i>Riesgo de sesgo</i>	<i>Efecto</i>	Alta
		-1 importante -2 muy importante	+1 grande +2 muy grande	Moderada
Estudios observacionales	Baja	<i>Inconsistencia</i>	<i>Dosis-respuesta</i>	Baja
		-1 importante -2 muy importante	+1 gradiente evidente	
		<i>No evidencia directa</i>	<i>Todos los factores de confusión:</i>	Muy baja
		-1 importante -2 muy importante	+1 reducirían el efecto observado +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	
<i>Imprecisión</i>				
<i>Sesgo de publicación</i>				
		-1 probable -2 muy probable		

Calificación	Definición
Alto	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto.
Moderado	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Bajo	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy bajo	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

ANEXO 16

Factores que determinan la calidad de la evidencia para revisión sistemática con metaanálisis

Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia	
Factor	Consecuencia
Limitaciones en el diseño o ejecución del estudio (riesgo de sesgo)	↓ 1 o 2 niveles
Inconsistencia de resultados	↓ 1 o 2 niveles
Indirectidad de la evidencia	↓ 1 o 2 niveles
imprecisión	↓ 1 o 2 niveles
El sesgo de publicación	↓ 1 o 2 niveles

Factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia	
Factor	Consecuencia
Gran magnitud de efecto	↑ 1 o 2 niveles
Toda confusión plausible reduciría el efecto demostrado o aumentaría el efecto si no se observara ningún efecto.	↑ 1 nivel
Gradiente dosis-respuesta	↑ 1 nivel

dominio GRADO	Cómo aplicar el dominio GRADE a la evidencia que se ha resumido de forma narrativa
Limitaciones metodológicas de los estudios	Hacer un juicio sobre el riesgo de sesgo entre los estudios para un resultado individual. No es posible realizar un análisis de sensibilidad para determinar si el efecto cambia cuando se excluyen los estudios con alto riesgo de sesgo. Es posible considerar el tamaño de un estudio, su riesgo de sesgo y el impacto que tendría en el efecto resumido.
indirecta	Haga un juicio global sobre cuán diferente es la evidencia de la investigación a la pregunta clínica en cuestión (en términos de población, intervenciones y resultados entre estudios).
imprecisión	Considere el tamaño óptimo de la información (o el número total de eventos para los resultados binarios y el número de participantes en los resultados continuos) en todos los estudios. Un umbral de 400 o menos es preocupante por la imprecisión. Los resultados también pueden ser imprecisos cuando los IC de todos los estudios o de los estudios más grandes incluyen ningún efecto y beneficios o daños clínicamente significativos.
Inconsecuencia	Juzgue la inconsistencia evaluando la consistencia de la dirección y principalmente la diferencia en la magnitud de los efectos entre los estudios (ya que las medidas estadísticas de heterogeneidad no están disponibles). Estimaciones muy diferentes de los efectos indican inconsistencia.
Probabilidad de sesgo de publicación	El sesgo de publicación se puede sospechar cuando el cuerpo de evidencia consiste solo en pequeños estudios positivos o cuando los estudios se informan en los registros de ensayos pero no se publican. La evaluación estadística del sesgo de publicación no es posible en este caso. El sesgo de publicación es más probable si la búsqueda de la revisión sistemática no es exhaustiva.
Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:	Si se observa uno de los tres dominios que pueden aumentar la certeza en un cuerpo de evidencia (generalmente de estudios no aleatorios), considere aumentar el grado de certeza, particularmente si se observa en la mayoría de los estudios.
<ul style="list-style-type: none"> ▶ gran efecto ▶ Gradiente dosis-respuesta ▶ Los factores de confusión plausibles u otros sesgos aumentan la certeza en el efecto 	

ANEXO 17

Formato de resumen de hallazgos del sistema GRADE para la evaluación de la fuerza de recomendación

Desenlaces	Fuerza de recomendación	Comentarios
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RELACIONADO A LAS COMPLICACIONES POST OPERATORIA		
Resultados	Fuerza de recomendación	Comentarios
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RELACIONADO A LA RESPUESTA INFLAMATORIA		

ANEXO 18

Clasificación de la fuerza de recomendación en base al sistema GRADE

	Fuerte recomendación	Recomendación débil
para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría.	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción sugerido, pero muchas no.
Para los médicos	La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción recomendado. El cumplimiento de esta recomendación según la directriz podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño. No es probable que se necesiten ayudas formales para la toma de decisiones para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	Reconozca que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas para la toma de decisiones bien pueden ser útiles para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los médicos deben esperar pasar más tiempo con los pacientes cuando trabajan para tomar una decisión.
Para los hacedores de políticas	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones, incluso para su uso como indicadores de desempeño.	La elaboración de políticas requerirá debates sustanciales y la participación de muchas partes interesadas. También es más probable que las políticas varíen entre regiones. Los indicadores de rendimiento tendrían que centrarse en el hecho de que se ha llevado a cabo una deliberación adecuada sobre las opciones de gestión.

ANEXO 19

Factores que determinan la dirección y la fuerza de las recomendaciones

Grade	Fuerte a favor	Débil/condicional a favor	Débil/condicional en contra	Fuerte en contra
Recomendación	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	Probablemente no se debe usar la intervención	Definitivamente no se debe usar la intervención
Balance riesgo-beneficio	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil/condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil/condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

ANEXO 20

Representaciones sugeridas de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Símbolo	Letra (varia)
Alto	⊕⊕⊕⊕	A
Moderado	⊕⊕⊕ ○	B
Bajo	⊕⊕ ○○	C
Muy bajo	⊕ ○○○	D
Fuerza de la recomendación	Símbolo	Número
Fuerte para una intervención	↑↑	1
Débil para una intervención	↑?	2
Débil contra una intervención	↓?	2
Fuerte contra una intervención	↓↓	1

ANEXO 21

Aprobación de proyecto de investigación



**Resolución Directoral Académica de Carrera N° 059-DACND-DAFCS-U.
CIENTÍFICA-2021**

Lima, 10 de noviembre de 2021

VISTO:

El proyecto de tesis titulado: "Efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales: Revisión sistemática" presentado por el tesista **Paulo Eder Recoba Obregón** con código 100066722, egresado de la Maestría Internacional en Nutrición y Dietética.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo con el Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y los reglamentos de posgrado para obtener el grado académico de Maestro en Nutrición y Dietética de la Facultad de Ciencias de la Salud, se debe desarrollar un trabajo de investigación.

Que, de acuerdo las precisiones respecto a evaluación de los proyectos de tesis e investigación realizados por los miembros de la Universidad Científica del Sur (Resolución Directoral No. 012-DGIDI-CIENTIFICA-2021), el proyecto de tesis no será enviado al Comité de Ética por estar dentro de la categoría descrita en el numeral 3 de la mencionada resolución directoral.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas a la Directora Académica de la Carrera;

SE RESUELVE:

Art. 1° APROBAR e inscribir el proyecto de tesis titulado: "Efecto de la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías mayores gastrointestinales: Revisión sistemática", con N° de registro 181-2021-POS99 y establecer el inicio del período de ejecución del mencionado proyecto: **10 de noviembre de 2021** y el plazo máximo de entrega de la tesis hasta: **09 de noviembre de 2022**

Art. 2° NOMBRAR al PhD. Joel de León Delgado, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. Marilyn Laura Montejo Berríos
Directora Académica
Carrera de Nutrición y Dietética

ANEXO 22

Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas

NIHR | National Institute
for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

EFFECTO DE LA INMUNONUTRICIÓN ENTERAL COMO ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS REALIZADOS POR CIRUGÍAS GASTROINTESTINALES MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para permitir que PROSPERO se centre en las presentaciones de COVID-19, este registro de registro se sometió a verificaciones automatizadas básicas de elegibilidad y se publica exactamente como se envió. PROSPERO nunca ha proporcionado una revisión por pares, y la verificación habitual por parte del equipo de PROSPERO no respalda el contenido. Por lo tanto, los registros publicados automáticamente deben tratarse como cualquier otro registro PROSPERO. Se proporcionan más detalles [aquí](#).

Citación

Paulo Eder Recoba Obregón, Gonzalo Rivera Andrades, Joel de León Delgado, Laura Joy Ramírez. EFECTO DE LA INMUNONUTRICIÓN ENTERAL COMO ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS REALIZADOS POR CIRUGÍAS GASTROINTESTINALES MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. PROSPERO 2022 CRD42022300675 Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022300675

Pregunta de revisión

¿Es efectiva la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional para reducir la incidencia de complicaciones postoperatorias y la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugías digestivas mayores?

Búsquedas

Comenzará con la recopilación de información. La estrategia de búsqueda consistirá en seleccionar artículos que respondan a la pregunta de investigación, y que cumplan con los criterios de inclusión. El algoritmo de selección se basará en palabras clave que estén en correspondencia con la pregunta de investigación. Las bases de datos que se consultarán para esta selección serán las siguientes: MEDLINE, Cochrane y Scielo, WOS, Scopus. Los artículos científicos serán filtrados para descartar aquellos alojados en más de una base de datos. Se realizará una proyección inicial a partir de los resúmenes de los artículos. La fecha de publicaciones será luego de la aprobación de registro prospero, la fecha de inicio será 02 de marzo de 2022.

Con el fin de tener una adecuada calidad de evidencia y fuerza de recomendación, se incluirán en este trabajo de investigación únicamente ECA cuyo texto completo esté disponible, en español e inglés, quedar fuera del análisis crítico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Es eficaz la inmunonutrición enteral como estrategia nutricional para reducir la incidencia de complicaciones posoperatorias y la respuesta inflamatoria en pacientes oncológicos hospitalizados sometidos a cirugía? principales gastrointestinales?

Se buscará en las bases de datos: MEDLINE, Cochrane y Scielo, WOS y Scopus

Algorithm in English: "enteral nutrition", "enteral immunonutrition", "fatty Acids, omega-3 / therapeutic use", "glutamine / therapeutic use", "arginine / therapeutic use", "nucleotides / therapeutic use", "postoperative complications / prevention and control", "preoperative care / therapeutic use", "preoperative care / therapeutic use", "critically ill patient", "gastrectomy", "gastric cancer", "colorectal cancer", "infectious complications", "interleukin-6", "eicosapentaenoic acid", "surgical wound infection / prevention & control", "postoperative complications", "cellular immunity", "humoral immunity", "surgery" and "preoperative nutrition"

As a search strategy, the scientific literature that meets the inclusion / exclusion criteria will be reviewed.

ANEXO 23

Tabla de esquema de clasificación frecuente para el sesgo

Tipo de sesgo	Descripción	Dominios relevantes en la herramienta de la Colaboración "Riesgo de sesgo"
Sesgo de selección.	Diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan.	Generación de la secuencia. Ocultación de la asignación.
Sesgo de realización.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se proporciona, o en la exposición a factores diferentes de la intervención de interés.	Cegamiento de los participantes y del personal. Otras amenazas potenciales a la validez.
Sesgo de detección.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados.	Cegamiento de los evaluadores de resultado. Otras amenazas potenciales a la validez.
Sesgo de desgaste.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio.	Datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.	Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados.	Notificación selectiva de los resultados

ANEXO 24

Modelos de efectos aleatorios de los metaanálisis

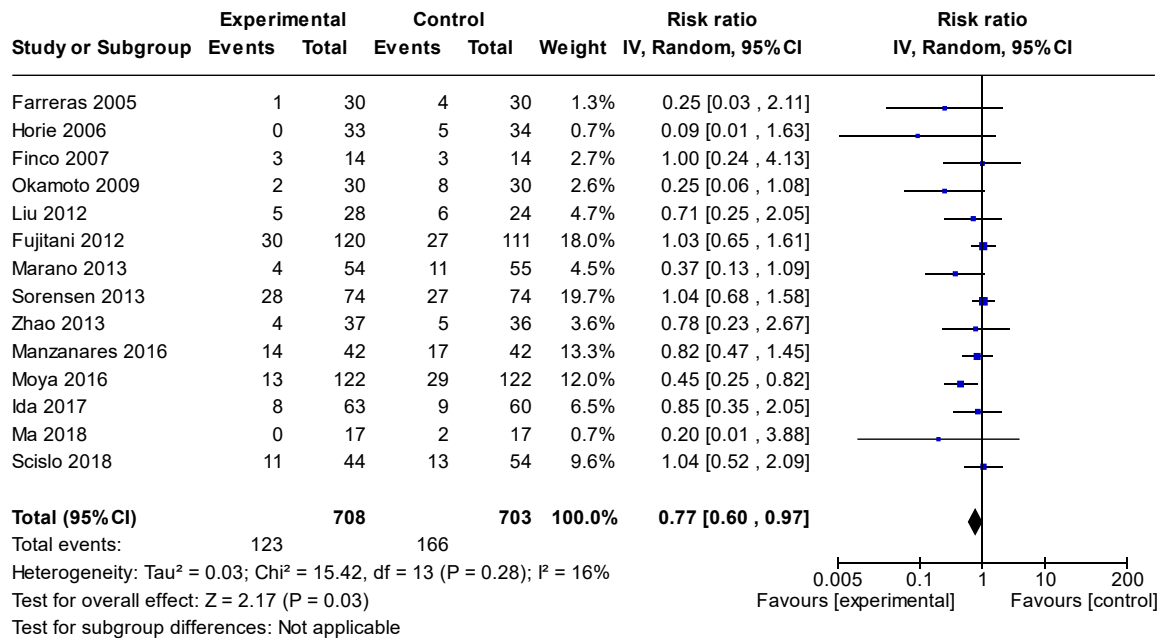


Gráfico 1. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace complicaciones infecciosas.

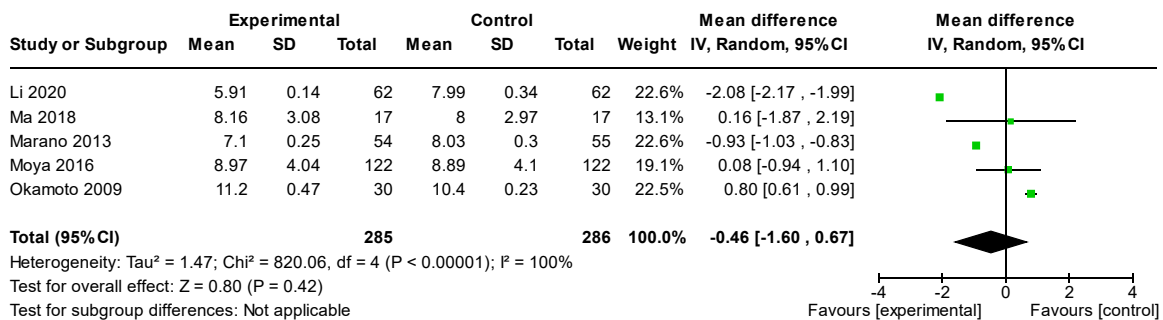


Gráfico 2. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace recuento leucocitario total.

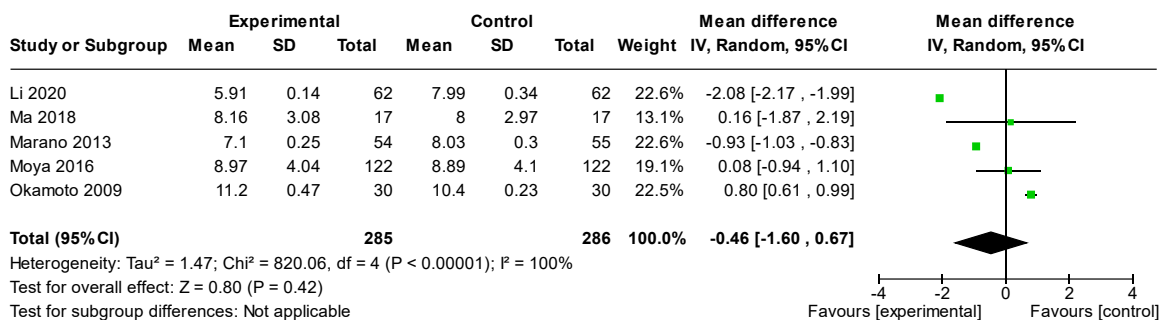


Gráfico 3. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace linfocitos CD3.

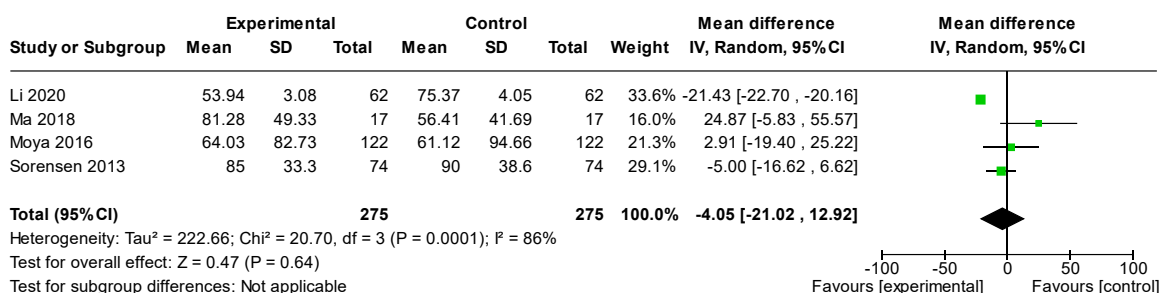


Gráfico 4. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace niveles de PCR.

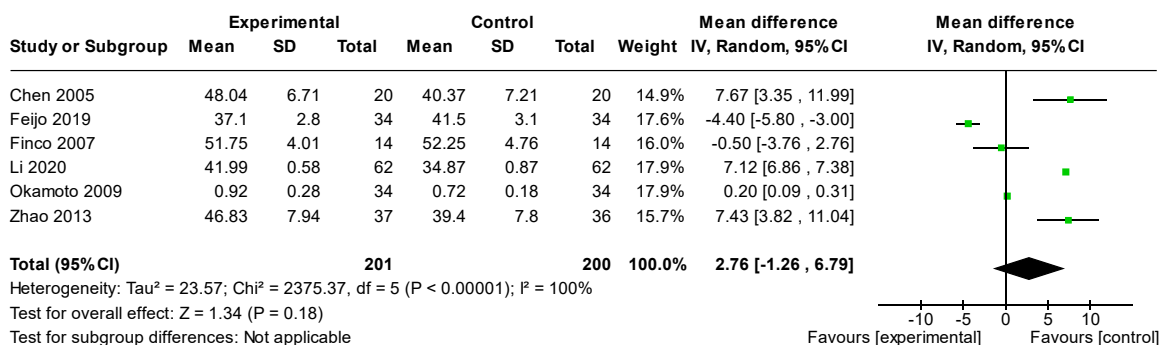


Gráfico 5. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace niveles CD4.

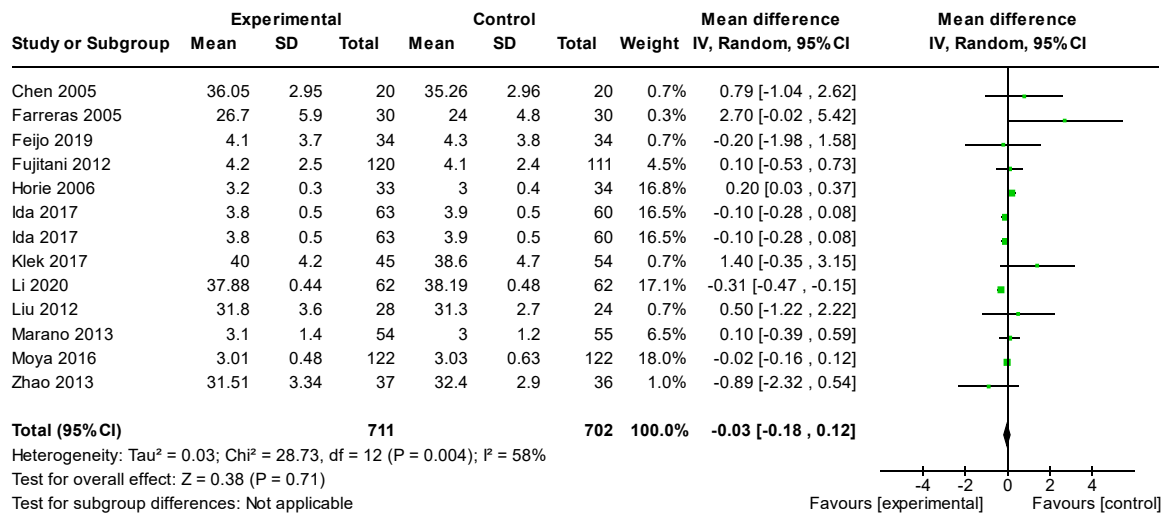


Gráfico 6. Metaanálisis de efectos aleatorios entre suplementación con inmunonutrición vs nutrición enteral estándar. Desenlace niveles de albúmina.

ANEXO 25

Tabla resumen de los beneficios de la inmunonutrición enteral

TIPO DE CANCER GASTROINTESTINAL	TRATAMIENTO QUIRURGICO	BENEFICIOS DE LA INTERVENCION NUTRICIONAL		TRATAMIENTO CON INMUNONUTRICION ENTERALES						
				DOSIS ADMINISTRADA (dia)	DOSIS RECOMENDA DE INMUNONUTRIENTES				VIA DE ADMINISTRACION	DURACION DE LA TERAPIA (dias)
					6 a 18 g/dia	1 a 3 g/dia	0.3 - 0.5 g/Kg	No reporto		
Gastrico	Pre quirugico	Complicaciones post operatoria	D: Infecciosas	750 ml	9.6	3.1	No reporto	0.96	Oral	Pre quirugico : 7
	Post quirugico	Complicaciones post operatoria	D: Infecciosas , fuga anastomotica , herida operatoria	Inicial : 240 ml o 10 ml/h	2.9	0.8	No reporto	0.3	Yeyunostomia	Post quirugico : 7
				Final: 1920 ml o 80 ml/h	23	6.8	No reporto	2.3		
	Post quirugico	Respuesta inflamatoria	D: TNF- α ,PCR, IL-6 A: RTL	Inicial: 384 ml o 16 m/h	4.6	1.3	5	0.7	Yeyunostomia / Sonda nasoyeyunal	Post quirugico : 5 a 9
Final: 1920 ml o 80 ml/h				23	6.7	25 *	3.4			
Colon	Pre y Post quirugico	Complicaciones post operatoria	D: Herida operatoria	400 ml	4	3	No reporto	0.8	Oral	Pre quirugico : 7 Post quirugico : 5
		Respuesta inflamatoria	A: Número de linfocitos							

G.E: Grupo Experimental o de Inmunonutrición; G.C: Grupo Control o Placebo; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; RTL: Recuento total linfocitario; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; D: disminuido; A: aumentado; P: Población; p: participantes; *: Aproximadamente la persona debe pesar entre 83 Kg (Dosis mínima de glutamina) o 50 Kg (Dosis máxima de glutamina).

ANEXO 26

Clasificación de los grados de recomendaciones

- **A** (Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo)
- **B** (Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población objetivo)
- **0** (Nivel de evidencia 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++ o 2+)
- **GPP** (Puntos de buenas prácticas. Mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía)

ANEXO 27

Clasificación de la fuente de consenso

- **Fuerte consenso** (Acuerdo de >90% de los participantes)
- **Consenso** (Acuerdo de >75% a 90% de los participantes)
- **Acuerdo mayoritario** (> 50% a 75% de los participantes)
- **Sin consenso** (< 50% de los participantes)