



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio prospectivo y randomizado sobre inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios



María del Carmen Manzanares Campillo^{a,*}, Jesús Martín Fernández^a, Mariano Amo Salas^b y Daniel Casanova Rituerto^c

^a Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Departamento de Matemáticas, Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla la Mancha, Ciudad Real, España

^c Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 15 de marzo de 2016; aceptado el 24 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 10 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Inmunonutrición;
Cáncer colorrectal;
Complicaciones
infecciosas

Resumen

Antecedentes: La utilización de fórmulas enterales con inmunonutrientes en pacientes con neoplasias gastrointestinales susceptibles de cirugía puede atenuar la morbilidad postoperatoria, a expensas de la disminución de complicaciones infecciosas, con la consiguiente reducción en la estancia hospitalaria y gastos sanitarios.

Material y métodos: Estudio prospectivo y randomizado. Se reclutaron 84 pacientes intervenidos de forma programada por cáncer colorrectal resecable. En el grupo SÍ IN se administró en el preoperatorio Impact© Oral durante 8 días (3 envases al día), con respecto al grupo NO IN que no lo recibió.

Resultados: Un 40.5% (17) de los pacientes no inmunonutridos sufrieron complicaciones infecciosas frente a un 33.3% (14) de los inmunonutridos. En los pacientes con cáncer rectal NO IN, un 50% (8) sufrió complicaciones infecciosas menores ($p=0.028$). En cada grupo (SÍ IN, NO IN, cáncer de colon y recto) cuando se observaron complicaciones infecciosas, las variables estancia hospitalaria total y gastos se duplicaron, siendo estas diferencias significativas. Estas variables presentaron valores superiores en el grupo no inmunonutrido, con respecto del que recibió inmunonutrición, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Conclusiones: Los pacientes no inmunonutridos sufrieron complicaciones infecciosas con mayor frecuencia que los inmunonutridos, con resultados significativos en el subgrupo de los pacientes con cáncer rectal. La estancia hospitalaria total y los gastos fueron levemente superiores en

* Autor para correspondencia. Servicio de Cirugía General y Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Calle Obispo Torija s/n, C.P. 13004 Ciudad Real, España. Teléfono: +34-926-278000. Ext.: 79784.

Correo electrónico: carmenmc2010@gmail.com (M.d.C. Manzanares Campillo).

KEYWORDS

Immunonutrition;
Colorectal cancer;
Infectious
complications

el grupo no suplementado, duplicándose en cada categoría de forma significativa (SÍ IN, NO IN, cáncer de colon y recto), cuando se observaron complicaciones infecciosas.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs

Abstract

Background: The use of enteral formulas with immunonutrients in patients with gastrointestinal malignancies susceptible to surgery can reduce postoperative morbidity, at the expense of reduced infectious complications, with the consequent reduction in hospital stay and health care costs.

Material and methods: Prospective randomized study. 84 patients operated on a scheduled basis for resectable colorectal cancer were recruited. In the group YES IN Impact © Oral was administered for 8 days (3 sachets a day), compared with the NOT IN group who did not receive it.

Results: 40.5% (17) patients without immunonutrition suffered infectious complications vs. 33.3% (14) of YES IN. In patients with rectal cancer NOT IN, 50% (8) suffered minor infectious complications ($p = .028$). In each group (YES IN, NOT IN, colon and rectal cancer) when infectious complications were observed, the variables total hospital stay and costs doubled, with significant differences. These variables showed higher values in the group NOT IN compared with those who received immunonutrition, although these differences were not statistically significant.

Conclusions: NOT IN patients suffered infectious complications more frequently than YES IN, with significant results in the subgroup of patients with rectal cancer. The total hospital stay and costs were slightly higher in the group not supplemented, doubling in each category significantly (YES IN, NOT IN, colon and rectal cancer), when infectious complications were observed.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La malnutrición en el ámbito hospitalario y su significativa prevalencia han sido ampliamente documentadas desde los años 70 y varía de un 19-80%, según el país y el tipo de enfermos estudiados^{1,2}. En los pacientes oncológicos es de un 15-40% en el momento del diagnóstico y de hasta un 80-90% en los casos de enfermedad avanzada, en función del tipo y extensión tumorales. En los enfermos con cáncer colorrectal (CCR) la prevalencia de desnutrición muestra un rango de un 45 a un 60%^{3,4}. Los pacientes desnutridos presentan mayor morbimortalidad posquirúrgica, lo que implica un incremento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios asociados de hasta el 50%, así como un empeoramiento en la calidad de vida percibida, con respecto de los pacientes no desnutridos⁵⁻⁷. El manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal programada, desde un punto de vista nutricional, se ha modificado según la evidencia científica, encontrándose entre sus opciones terapéuticas actuales la administración de suplementos orales con inmunonutrientes⁸. Estos inmunonutrientes o farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos), además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera

mucosa y ayudan a modular la reacción inflamatoria local o sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica^{9,10}. En el terreno económico, los suplementos nutricionales con inmunonutrientes constituyen una opción más costosa que la dieta habitual (144.4 €/paciente vs. 33.4 €/paciente, respectivamente)¹¹. Sin embargo, la reducción de complicaciones postoperatorias y de estancia hospitalaria observada en múltiples metaanálisis se traduce en la obtención de un ahorro sustancial de gastos sanitarios y una mejor relación costo-efectividad de la inmunonutrición en comparación con la nutrición estándar (5,668 €/paciente vs. 7,092 €/paciente, respectivamente)¹¹⁻¹⁴. Por tanto, en pacientes quirúrgicos con neoplasias gastrointestinales, las fórmulas enterales con arginina, ácidos grasos ω -3 y ácido ribonucleico reducen la incidencia de complicaciones infecciosas, acortando la estancia hospitalaria pero sin modificar la mortalidad, constituyendo una medida costo-efectividad¹⁵⁻¹⁷. Por otro lado, estas investigaciones presentan múltiples limitaciones en cuanto a su aplicación en el grupo específico de los pacientes con CCR: calidad metodológica de los estudios individuales, la heterogeneidad de la patología sufrida por los pacientes incluidos y su diverso estado nutricional, la variedad de regímenes nutricionales utilizados y las cantidades y tiempo de administración de los mismos¹⁸⁻²⁰.

Asimismo, existen pocos estudios centrados en pacientes con CCR sometidos a cirugía programada donde se observen las complicaciones infecciosas posquirúrgicas tras la aplicación de esta inmunodieta, estratificadas según la localización del tumor, y donde se analicen la estancia y gastos sanitarios. Por todo ello, consideramos justificada la realización de este estudio.

El objetivo principal de nuestro análisis fue valorar la eficacia de la utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes frente a la preparación prequirúrgica habitual en cirugía colorrectal oncológica programada en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en términos de reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas posquirúrgicas, estancia hospitalaria y por tanto, costos sanitarios.

Material y métodos

Estudio prospectivo y randomizado, realizado en el Hospital General Universitario de Ciudad Real, durante un periodo de 11 meses (1 de diciembre del 2010 - 31 de octubre de 2011), donde se incluyeron 84 pacientes. La secuencia de aleatorización se estableció mediante una tabla de números aleatorios. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Ciudad Real y siguió las normas de la Declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de CCR, propuestos para cirugía programada del CCR con intención curativa (incluidos aquellos con enfermedad metastásica resecable), donde se realizó una técnica quirúrgica con resección intestinal, firma del consentimiento informado para la realización de la cirugía y para la inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión

Cirugía urgente o embarazo, evidencia preoperatoria de enfermedad metastásica no resecable, *American Society of Anesthesiologists* grado V, disfunción respiratoria, cardíaca, hepática o renal, infección activa preoperatoria, necesidad de nutrición enteral o parenteral en el preoperatorio inmediato (15 días).

Variables analizadas/protocolo

Los sujetos se randomizaron en el Grupo A (sí inmunonutrición: SÍ IN) que recibió inmunonutrición preoperatoria y dieta normal y el Grupo B (no inmunonutrición: NO IN), que no recibió inmunonutrientes (manejo preoperatorio habitual) y sí dieta normal. Al grupo SÍ IN le fue administrado de forma preoperatoria Impact® Oral (Novartis®; Medical Nutrition, España), tres envases de 237 ml al día, durante ocho días. Se registraron las complicaciones infecciosas posquirúrgicas, clasificándose en menores (infección de la herida quirúrgica, flebitis, bacteriemia, infección urinaria) y mayores (fuga anastomótica), hasta 30 días tras el alta

hospitalaria. Los resultados se estratificaron en función del segmento intestinal afectado por el cáncer (colon y recto). Se registró la estancia hospitalaria global y los costos medios por paciente, que se calcularon en función del grupo relacionado con el diagnóstico (GRD) asignado a cada sujeto por el servicio de codificación de nuestro centro. A los pacientes que tuvieron algún tipo de complicación, se les asignó el GRD 148: procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con complicaciones. En aquellos sin complicaciones, el aplicado fue el 149: procedimientos mayores de intestino delgado y grueso sin complicaciones. En cada paciente, el costo de la estancia hospitalaria diaria según el GRD asignado se multiplicó por los días totales de ingreso hospitalario, añadiendo el costo de los suplementos orales preoperatorios en el grupo con inmunodieta.

Análisis estadístico

El test *t-Student* se utilizó para comparar dos medias independientes, en el estudio de una variable cuantitativa dependiente frente a una cualitativa dicotómica, verificando la independencia y la normalidad a través de los test de Rchachas y Kolmogorov-Smirnov, respectivamente. Cuando la variable cualitativa tenía más de dos clases, se utilizó el test de ANOVA, verificando los supuestos necesarios para su utilización. El test de chi cuadrado (χ^2), con su correspondiente corrección de continuidad, se utilizó para la comparación de variables categóricas, siempre y cuando se cumplieran las condiciones de validez para esta aproximación. En caso contrario, se utilizó el test exacto de Fisher. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS®, versión 17.0. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Características basales

La muestra de 84 pacientes se randomizó en el grupo que recibió inmunonutrición preoperatoria, SÍ IN (n: 42) y el que no la recibió, NO IN (n: 42). La edad media fue de 69.9 ± 11 años con predominio de los varones 69.05% (58). Ambos grupos no mostraron diferencias en sus características basales, por lo que fueron comparables a este respecto.

Inmunonutrición

En nuestro estudio el suplemento nutricional administrado fue Impact® Oral (Novartis®; Medical Nutrition, España), independientemente del estado nutricional del sujeto. Este suplemento hiperproteico con inmunonutrientes fue administrado durante 8 días en el período preoperatorio inmediato (media 7.3 ± 0.8 días), con una pauta de 3 envases (237 ml x 3) al día (volumen ingerido medio de $5,180.1 \pm 618.4$ ml). Cada envase de 237 ml aporta 341 kilocalorías, distribuidas en 18.1 g de proteínas (4.2 g L-arginina), 44.7 g de hidratos de carbono, 9.2 g de grasas (ácidos grasos ω -3 1.4 g), 3.3 g de fibra, 0.43 g de nucleótidos, vitaminas y oligoelementos.

Tabla 1 Complicaciones infecciosas globales

Variables	SÍ IN (n: 42)	NO IN (n: 42)	Valor de p
Pacientes con complicaciones infecciosas globales	14 (33.3%)	17 (40.5%)	NS (0.489)
Complicaciones menores (infección de herida, flebitis, bacteriemia, ITU)	10 (23.8%)	17 (40.5%)	NS (0.102)
Complicaciones mayores (fuga anastomótica)	5 (11.9%)	7 (16.7%)	NS (0.533)

ITU: infección del tracto urinario; NO IN: pacientes que no reciben inmunonutrición preoperatoria; NS: no significativa; SÍ IN: pacientes que reciben inmunonutrición preoperatoria.

Estado nutricional basal

En la primera consulta preoperatoria, la prevalencia global de desnutrición proteica (sujetos con al menos un parámetro alterado: proteína ligadora de retinol, transferrina, albúmina y prealbúmina) se observó de forma global en el 31% (26) de los pacientes estudiados, presentando una distribución no significativa en los grupos estudiados [SÍ IN: 28.6% (12) y NO IN: 33.3% (14)]. Por otro lado, la desnutrición calórica fue del 60.7% (51) (sujetos con al menos un parámetro alterado: porcentaje de peso perdido, índice de masa corporal y colesterol total). La prevalencia en ambos subgrupos fue similar y no significativa, con un 64.3% (27) en SÍ IN y un 57.1% (24) en NO IN.

Asimismo, utilizamos el Nutricional Risk Screening (NRS) para determinar el riesgo de desnutrición de nuestros pacientes en la primera consulta. Este test permite evaluar el estado nutricional del paciente según la pérdida de peso, disminución de la ingesta, índice de masa corporal y gravedad de la enfermedad. Clasifica a los pacientes según el riesgo nutricional en función de la puntuación total obtenida: si la puntuación obtenida es < 3 se considera que el paciente no está en riesgo de desnutrición. Si es ≥ 3 se considera que el paciente está en riesgo de desnutrición. En nuestro análisis el 64.3% (27) de los inmunonutridos (SÍ IN) y el 64.3% (27) de los NO IN en la primera consulta, presentaron riesgo de desnutrición.

Otro método de cribado nutricional utilizado fue el índice de riesgo nutricional, que combina parámetros bioquímicos (albuminemia) y antropométricos (peso actual, peso usual), considerando a un paciente en riesgo nutricional con un valor ≤ 100 . En nuestro estudio, los porcentajes obtenidos de riesgo de desnutrición global en el grupo de SÍ IN y NO IN, fueron similares, con un 16.6% (7) y un 19% (8), respectivamente. Estos índices de riesgo nutricional no presentaron

diferencias estadísticamente significativas en ambos subgrupos.

Complicaciones infecciosas

Globalmente, las complicaciones infecciosas posquirúrgicas fueron más frecuentes en el grupo NO IN con respecto del grupo inmunonutrido, aunque sin resultados estadísticamente significativos (tabla 1). En los intervenidos por cáncer rectal, las complicaciones infecciosas menores (infección de herida, flebitis, bacteriemia e infección urinaria) fueron más frecuentes en NO IN con respecto de SÍ IN. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.028$) (tabla 2).

Estancia hospitalaria y costos sanitarios

La estancia media hospitalaria fue similar en ambos grupos (SÍ IN y NO IN), siendo estos hallazgos estadísticamente no significativos. Los gastos globales medios por paciente fueron ligeramente superiores en el grupo NO IN con respecto de SÍ IN, con 7,774.7 € y 7,661.7 €, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 3). Los gastos globales se obtuvieron de la suma de los costos de los GRD 148 y 149 en cada subgrupo, de forma que fueron de 321,791.9 € en NO IN y de 326,536.9 € en SÍ IN.

La estancia hospitalaria total y gastos asociados se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo tanto en SÍ IN como en NO IN (tabla 4) e igualmente cuando se estratificaron según la localización neoplásica (cáncer de colon y recto) (tabla 5). Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). La estancia hospitalaria total y los costos en relación con las complicaciones infecciosas fueron superiores

Tabla 2 Complicaciones infecciosas en función de segmento colorrectal afecto

Variables	Cáncer de colon (n: 46)			Cáncer de recto (n: 38)		
	SÍ IN (n: 20)	NO IN (n: 26)	Valor de p	SÍ IN (n: 22)	NO IN (n: 16)	Valor de p
Pacientes con complicaciones infecciosas	9 (45%)	9 (34.6%)	NS [†] (0.474)	5 (22.7%)	8 (50%)	NS (0.800)
Pacientes con complicaciones menores (infección de herida, flebitis, bacteriemia, ITU)	7 (35%)	9 (34.6%)	NS (0.978)	3 (13.6%)	8 (50%)	S (0.028)
Pacientes con complicaciones mayores (fuga anastomótica)	3 (15%)	2 (7.7%)	NS (0.640)	2 (9.1%)	5 (31.3%)	NS (0.108)

ITU: infección del tracto urinario; NO IN: pacientes que no reciben inmunonutrición preoperatoria; NS: no significativo; S: significativo; SÍ IN: pacientes que reciben inmunonutrición preoperatoria.

Tabla 3 Estancia y gastos sanitarios globales

VARIABLES	SÍ IN (n: 42)	NO IN (n: 42)	Valor de p
Estancia hospitalaria total media (días)	12.7 ± 8.3	13.1 ± 10.8	NS (0.598)
Costos medios por paciente (€)	7661.7 ± 5270.8	7774.7 ± 6678.6	NS (0.714)

NO IN: pacientes que no reciben inmunonutrición preoperatoria; NS: no significativo; SÍ IN: pacientes que reciben inmunonutrición preoperatoria.

Tabla 4 Estancia hospitalaria y costos medios en función de complicaciones infecciosas

VARIABLES	SÍ IN (n: 42)			NO IN (n: 42)		
	SÍ complic. (n: 14)	No complic. (n: 28)	Valor de p	SÍ complic. (n: 17)	No complic. (n: 25)	Valor de p
Estancia hospitalaria total media (días)	19.6 ± 8.9	9.3 ± 5.5	S (0.000)	20.7 ± 13.6	8 ± 3.1	S (0.000)
Costos medios por paciente (€)	12,198.3 ± 5,431.2	5,393.4 ± 3,460.7	S (0.000)	12,571.2 ± 8,243.2	4,513.1 ± 1,876.5	S (0.000)

NO IN: pacientes que no reciben inmunonutrición preoperatoria; S: significativo; SÍ IN: pacientes que reciben inmunonutrición preoperatoria.

Tabla 5 Estancia hospitalaria y costos en función del segmento colorrectal afecto según la presencia de complicaciones infecciosas

VARIABLES	Cáncer de colon (n: 46)			Cáncer de recto (n: 38)		
	SÍ complic. (n: 18)	No complic. (n: 28)	Valor de p	SÍ complic. (n: 13)	No complic. (n: 25)	Valor de p
Estancia hospitalaria total media (días)	17.3 ± 9.3	8.9 ± 5.6	S (0.000)	24.2 ± 13.5	8.4 ± 2.9	S (0.000)
Costos medios por paciente (€)	10,663.5 ± 5680.6	5,131.4 ± 3539	S (0.000)	14,811 ± 8,130.8	4,806.6 ± 1,809.1	S (0.000)

S: significativo.

en el grupo no inmunonutrido y en los pacientes con cáncer rectal, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La efectividad en nuestro análisis se definió como el porcentaje de pacientes que no sufrieron complicaciones infecciosas. Fue del 66.7% (28) en SÍ IN y del 59.5% (25) en NO IN. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Discusión

En la literatura existen múltiples estudios en los que se obtiene una disminución significativa de la prevalencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía que reciben inmunonutrición, preoperatoria o perioperatoria, en comparación con aquellos que no la reciben. La disminución más importante sucede en el grupo de las complicaciones infecciosas, sobre todo en la infección de la herida quirúrgica, abscesos intraabdominales o neumonía. Este hecho se comprueba

en múltiples estudios randomizados^{16,21-28}, así como en los actuales metaanálisis de Zhang²⁹, Marimuthu¹⁹ (ambos del 2012) y Osland en el 2014²⁰ donde también se observa una disminución estadísticamente significativa de las complicaciones no infecciosas entre los grupos que reciben inmunonutrientes y los controles. Los resultados obtenidos por nosotros se correlacionan con estos hallazgos, pues las complicaciones infecciosas fueron más frecuentes en el grupo que no recibió inmunodieta en comparación con el que sí la recibió, aunque estos resultados no tuvieron significación estadística, salvo en el subgrupo de los pacientes con cáncer rectal no inmunonutridos que sufrió más complicaciones infecciosas menores, de forma significativa ($p=0.028$).

En cuanto a la estancia hospitalaria, la literatura es prolija en metaanálisis que observan una disminución de la misma en aquellos pacientes que han recibido inmunonutrición y son intervenidos quirúrgicamente por neoplasias gastrointestinales^{18,25,30-36}. Cerantola et al.¹⁸ y Waitzberg et al.³⁵ analizaron las diferencias entre las estancias medias de los pacientes inmunonutridos y no inmunonutridos, de forma que observaron una diferencia media de 2.12 y

2.18 días, respectivamente, en cuanto a reducción de estancia hospitalaria, a favor de los pacientes que recibieron inmunodieta. Nuestro análisis muestra unas estancias hospitalarias medias tanto en SÍ IN como en NO IN, en general inferiores a las estancias medias de los metaanálisis previamente citados. Esto puede justificarse porque a diferencia de nuestro estudio que solo incluye pacientes con CCR, dichos metaanálisis estudian a pacientes con diferentes neoplasias del tubo digestivo, cuyas estancias suelen ser superiores (sobre todo en pacientes con neoplasias esófago-gástricas y pancreáticas).

El análisis económico que detalla el costo de una enfermedad para la sociedad se describe en la literatura a través de los conceptos de costos tangibles (directos e indirectos) e intangibles (psicológicos). Los costos directos son los recursos empleados para la prevención, el tratamiento, etc., como los gastos de hospitalización, consultas externas, asistencia a domicilio, nutrición artificial y otras terapias, que son fáciles de registrar y son los que se recogen en la mayoría de los estudios. Los costos indirectos son los recursos perdidos por incapacidad laboral y son relevantes en las enfermedades que afectan de forma temprana y antes de la edad de jubilación. Entre estos costos están los de productividad perdida por ausencia temporal del trabajo, discapacidad permanente y muerte antes de los 65 años de edad. Prácticamente no existen estudios nutricionales que incluyan estos costos por la dificultad para asignar valores monetarios a estos parámetros. Los costos intangibles o psicológicos suelen despreciarse porque es complejo asignar costos a factores tales como el dolor o cambios en el estilo de vida que afectan a la calidad de la misma. En el estudio de Mauskopf et al.³⁷ sobre pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal electiva por cáncer en los que se administró inmunonutrición preoperatoria, utilizaron los resultados del estudio de Waitzberg et al.³⁷ y del estudio *Healthcare Cost and Utilization Project's 2008 Nationwide Inpatient Sample*^{38,39} para el cálculo de los gastos hospitalarios en relación con la estancia y complicaciones. De forma global, la estancia media en los pacientes con complicaciones fue casi de 2.5 veces la de aquellos que no las sufrieron (18.4 vs. 7.4 días), así como los costos derivados de la estancia total (53,361 vs. 20,406 \$). En el grupo específico de pacientes con CCR que desarrolló complicaciones infecciosas, los resultados fueron similares. La estancia y costos por la estancia total fue de (16.5 vs. 7.1 días) y (46,320 vs. 18,690 \$) en el grupo con complicaciones y en aquel sin complicaciones, respectivamente. En el estudio de Braga et al.¹¹ sobre 305 pacientes con cáncer gastrointestinal, donde un grupo recibió inmunonutrición preoperatoria con respecto del control que no la recibió, se analizaron los costos en función de las complicaciones y la estancia hospitalaria. De forma global, los gastos medios de los pacientes inmunonutridos y los controles que desarrollaron complicaciones fueron más del doble (8,793 y 10,494 €) con respecto de los que no las sufrieron (3,581 y 3,622 €), debido al incremento de la estancia y al mayor consumo de recursos, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Los costos medios en el grupo que recibió inmunonutrición y sufrió complicaciones infecciosas fueron de 3,891 €, en comparación con los 5,518 € del grupo control, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$). En nuestro análisis, al igual que en los estudios previamente citados, se

hace referencia a los costos directos y se observa que en los pacientes con complicaciones, la estancia se prolonga y por tanto, los gastos se incrementan. Específicamente, en el grupo no inmunonutrido, la estancia hospitalaria total y los gastos, en aquellos que sufrieron complicaciones infecciosas fueron similares a las del grupo suplementado, sin observar diferencias significativas. Los gastos referidos en nuestro estudio, en comparación con la literatura, son superiores en los pacientes que desarrollaron las complicaciones infecciosas, pero hemos de tener en cuenta que nuestro cálculo se realizó en base a un GRD asignado que no es específico del CCR y que nuestro sistema de salud difiere del de estos estudios (Estados Unidos e Italia), de forma que son menos comparables a este respecto. Sin embargo, tanto en nuestro análisis como en estos estudios la estimación de los costos es parcial, pues no se contabilizan los gastos indirectos ni los intangibles.

La efectividad en nuestro análisis fue del 66.7% (28) en SÍ IN y del 59.5% (25) en NO IN. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Este parámetro muestra la probable capacidad de la administración preoperatoria de inmunonutrición en pacientes con cáncer de colon y recto para evitar la aparición de estas complicaciones infecciosas. En los estudios de Gianotti et al.¹² y Braga et al.¹¹, la efectividad en el grupo que recibió inmunonutrición fue del 83.3 y 62.8%, respectivamente, en comparación con el grupo no inmunonutrido que fue del 68.3 y 50%, respectivamente. La efectividad de este último análisis se aproxima más a los resultados obtenidos en nuestro estudio, aunque también incluye pacientes con neoplasias gastroesofágicas y pancreáticas. El análisis costo-efectividad aplicado a la inmunonutrición es una técnica de evaluación económica que trata de comparar el costo y el efecto clínico de dicha intervención y su alternativa (tratamiento convencional, es decir, no inmunonutrición), para determinar cuál de ellas es mejor desde el punto de vista económico y clínico⁴⁰. Constituye la técnica más utilizada en farmacoeconomía y se encuentra entre los criterios requeridos por el *National Institute for Health and Care Excellence*⁴¹ para recomendar un tratamiento. En su análisis de costo-efectividad, Gianotti et al.¹² observaron en el grupo que recibió inmunonutrición, un ahorro neto por cada paciente libre de complicaciones de 2,386 €. De forma similar, en Braga et al.¹¹ obtuvieron un promedio costo-efectividad de 3,260 € por cada paciente inmunonutrido en comparación con los controles. Asimismo, Mauskopf et al.³⁷ estimaron que el ahorro en costos en aquellos pacientes inmunonutridos con CCR en función de la reducción de estancia y la disminución de complicaciones infecciosas era de 2,800 \$ y 1,200 \$, respectivamente. Stratton et al.⁴² en su cálculo de los costos ocasionados por la utilización de suplementos orales preoperatorios observaron un ahorro por disminución de los gastos diarios de hospitalización en 688 £/paciente y de 359 £/paciente por disminución de la prolongación de la estancia hospitalaria, debido a la reducción de las complicaciones en los pacientes que recibieron los suplementos orales. En la misma línea, Russell et al.⁴³ hallaron un ahorro de 1,000 € por paciente tratado con suplementos orales preoperatorios. Por tanto, la utilización de inmunonutrición preoperatoria como suplementos orales parece una medida costo efectiva en estos pacientes, pues disminuye la estancia hospitalaria y las complicaciones

infecciosas^{20,44,45}, lo que supone un ahorro en los gastos hospitalarios.

En cuanto a las limitaciones observadas en nuestro estudio, podemos señalar que la estancia hospitalaria y los gastos hallados entre el grupo inmunonutrido y no inmunonutrido fueron similares. Se duplicaron en ambos casos cuando se observaron complicaciones postoperatorias. Estos resultados se obtuvieron en función de los costos asignados a unos determinados GRD. Es decir, que constituyen datos aproximados de los pacientes analizados con CCR, los cuales pueden ser comparados con otros centros donde el GRD mantiene el mismo significado. Sin embargo, para obtener unos costos más ajustados y resultados probablemente significativos, otra opción sería realizar un estudio económico con un mayor tamaño de muestra, centrado en los costos tangibles (directos e indirectos) en los pacientes con CCR estratificados en inmunonutridos y no inmunonutridos.

Para concluir, dado que los pacientes con cáncer rectal no inmunonutridos sufrieron significativamente un mayor porcentaje de complicaciones infecciosas menores que aquellos que recibieron inmunonutrición preoperatoria, podemos deducir que dichos pacientes serían los que más se beneficiarían de dicha intervención nutricional; quizás porque la mayoría reciben quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes que suponen factores de riesgo adicionales que pueden favorecer dichas complicaciones infecciosas postoperatorias. Para ahondar en esta línea de investigación y proseguir con este estudio, sería necesario aumentar el tamaño de la muestra, que nos permita, entre otros posibles objetivos, confirmar adecuadamente esta deducción. La reducción de complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y por tanto de gastos sanitarios asociados, observados en los pacientes con cáncer rectal inmunonutridos que no desarrollan complicaciones, constituye otro factor a favor de la implementación de dicha intervención nutricional en estos pacientes. En el momento actual, dicha medida tiene una importante repercusión en la gestión sanitaria, por lo que serían necesarios más estudios correctamente diseñados de costo-efectividad en nuestro sistema de salud sobre la inmunonutrición en pacientes con CCR que engloben todos los costos del proceso, tanto los tangibles como los intangibles.

Conclusiones

Los pacientes no inmunonutridos sufrieron complicaciones infecciosas con mayor frecuencia que los inmunonutridos, con resultados significativos en el subgrupo de los pacientes con cáncer rectal ($p=0.028$). La estancia hospitalaria total y los gastos fueron levemente superiores en el grupo no suplementado, duplicándose en cada categoría de forma significativa (SÍ IN, NO IN, cáncer de colon y recto), cuando se observaron complicaciones infecciosas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. Hospital hyponutrition. *Nutr Hosp*. 2011;26:254-64.
2. García A, Álvarez J, Planas MS, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp*. 2011;26:701-10.
3. Belda-Iniesta C, Castro J, Casado E, González M. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Malnutrición y enfermedad neoplásica. [consultado 5 Abr 2011]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcm/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_03.pdf
4. Cid L, Fernández T, Neira P, Arias J, Varela JJ, Gómez FF. Hypo-nutrition prevalence among patients with digestive neoplasm before surgery. *Nutr Hosp*. 2008;23:46-53.
5. García-Luna PP, Parejo J, Pereira JL. Causes and impact of hypo-nutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp*. 2006;21 Suppl 3:10-6.
6. Monti G. Desnutrición hospitalaria: una patología sub-diagnosticada. *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 2008;121:25-8.
7. Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr*. 2008;27:565-70.
8. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25:224-44.
9. García-Caballero M, Calderón-Durán A, Martínez-Moreno M. En: García-Caballero M, ed. *Inmunonutrición. ¿Modula la nutrición la respuesta inmune? Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga y Novartis Health Consumer S. A.; 2005. p. 41-49.*
10. Crabtree U. Inmunonutrición: segunda parte. *Revista Gastro-nup*. 2010;12:120-5.
11. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1078-86.
12. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, di Carlo V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock*. 2000;14:325-30.
13. Gómez C, Cantón A, Luengo LM, Fuster GO. Efficacy, cost-effectiveness, and effects on quality of life of nutritional supplementation. *Nutr Hosp*. 2010;25:781-92.
14. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N. Costs versus benefits of oral nutritional supplements. *Nutr Hosp*. 2009;24:251-9.
15. Akbarshahi H, Andersson B, Norden M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery-potential for improvement? *Dig Surg*. 2008;25:165-74.
16. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative

- oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002;122:1763–70.
17. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition*. 2005;21:639–49.
 18. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2010;98:37–48.
 19. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg*. 2012;255:1060–8.
 20. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr*. JPEN. 2014;38:53–69.
 21. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 2002;137:174–80.
 22. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten BB, Sakrak O, Salman B, et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis*. 2007;9:515–20.
 23. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002;132:805–14.
 24. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2441–4.
 25. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp*. 2004;19:325–32.
 26. Gómez MB, García-Talavera NV, Sánchez C, Zomeno AI, Hernández MN, Gómez MJ, et al. Perioperative nutritional support in patients with colorectal neoplasms. *Nutr Hosp*. 2010;25:797–805.
 27. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg*. 1995;161:115–22.
 28. 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 omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg*. 2009;33:1815–21.
 29. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2012;21:e87–95.
 30. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*. 1999;27:2799–805.
 31. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001;286:944–53.
 32. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr*. 2003;22:221–33.
 33. Sacks GS, Genton L, Kudsk KA. Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:300–5.
 34. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:253–7.
 35. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg*. 2006;30:1592–604.
 36. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *Parenter Enteral Nutr*. JPEN. 2010;34:378–86.
 37. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Severac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J Surg Oncol*. 2012;10:136.
 38. Steiner C, Elixhauser A, Schnaier J. The healthcare cost and utilization project: an overview. *Eff Clin Pract*. 2002;5:143–51.
 39. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Overview of the Nationwide Inpatient Sample (NIS). [consultado 5 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>
 40. Febrer L, Iglesias C, Mercadal J, Ribera M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel*. 2005;20:172–6.
 41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surgical site infection. [consultado 5 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/QS49>
 42. Stratton R, Russell C, Green C, Pan F. En: Elia M, ed. The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults. United Kingdom: BAPEN. *Advancing Clinical Nutrition*. [consultado 5 Mar 2016]. Disponible en: http://www.bapen.org.uk/pdfs/health_econ_exec_sum.pdf
 43. Russell CA. The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. *Clin Nutr*. 2007; Suppl 1:25–32.
 44. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: A summary of a decade of research. *World J Surg*. 2014;38:803–12.
 45. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BN, Shedd S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:802–7.