

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICIENCIA ESPAÑOLA, I.A.P. HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

"Asociación de parámetros nutricionales con el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon: Un estudio observacional"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA LEVEQUE OZUNA

ASESORES

DRA. ALEJANDRA NOBLE LUGO DRA. ANGÉLICA ARREDONDO MARTÍNEZ







UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SEDE:

Hospital Español de México

Dr. Manuel Álvarez Navarro

Jefe de Enseñanza Hospital Español de México

Dr. Mauricio De Ariño Suárez

Jefe de curso de Gastroenterología Hospital Español de México

Dra. Alejandra Noble Lugo

Adscrita al servicio de Gastroenterología Hospital Español de México

Dra. Angélica Arredondo Martínez

Asociada al servicio de Medicina Interna y Nutrición Clínica Hospital Español de México

DEDICATORIA

A mis papás, mis pilares más sólidos. Por mostrarme que el esfuerzo nunca es en vano, por impulsarme todos los días a dar lo mejor de mí y por enseñarme que todo privilegio conlleva una gran responsabilidad. Su amor infinito me hizo crecer con el deseo de ayudar a los demás y es el resultado de lo que soy hoy.

A mi esposo, el amor de mi vida. Por el inmenso amor, por adoptar mis metas como propias y soñar conmigo, por ser mi refugio y compañía en días buenos y malos y por ser el sueño de mi futuro.

A mi hermano, mi compañero de vida y mi ejemplo a seguir. Por mostrarme siempre el lado más noble de una persona y ofrecerme siempre su amor incondicional.

A mi familia, mis maestros, mis amigos y todas las personas que me acompañaron en este hermoso camino.

A mi abuela Herminia, por motivarme a cumplir este sueño y que donde sea que esté, comparte conmigo.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TESIS

"Asociación de parámetros nutricionales con el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon: Un estudio observacional"

Ciudad de México, Agosto 2022 Alejandra Leveque Ozuna

ÍNDICE

- 1. Introducción
- 2. Marco teórico
 - 2.1. Malnutrición
 - 2.1.1. Definición
 - 2.1.2. Factores nutricionales
 - 2.2. Cáncer de colon
 - 2.2.1. Definición
 - 2.2.2. Factores de riesgo
 - 2.2.3. Histología
 - 2.2.4. Tratamiento
 - 2.2.5. Complicaciones en pacientes con cáncer de colon
 - 2.2.6. Microbiota en cáncer de colon
- 3. Antecedentes
- 4. Pregunta de investigación
- 5. Justificación
- 6. Objetivos
 - 6.1. Objetivo primario
 - 6.2. Objetivo secundario
- 7. Hipótesis
- 8. Metodología
 - 8.1. Tipo y diseño de estudio
 - 8.2. Definición de variables
 - 8.3. Población
 - 8.3.1. Criterios de inclusión
 - 8.3.2. Criterios de exclusión
 - 8.4. Muestreo
 - 8.5. Recolección de datos
 - 8.6. Análisis estadístico
 - 8.7. Consideraciones éticas
- 9. Resultados

- 10. Discusión
- 11. Conclusión
- 12. Referencias
- 13. Anexos
 - 13.1. Valoración Global Subjetiva
 - 13.2. Cronograma de actividades

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es uno de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial y se sabe que está relacionado con el desarrollo de malnutrición, también conocida en este contexto como malnutrición, por diversos mecanismos^{1,2}. La presencia de malnutrición en estos pacientes los pone en riesgo de otras complicaciones y aumenta la morbilidad y la mortalidad. Se conocen diversos parámetros clínicos y bioquímicos que nos ayudan a identificar a los pacientes que están en riesgo de malnutrición o ya malnutrido. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre parámetros nutricionales y el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Malnutrición

2.1.1. Definición

Se define como malnutrición al estado que resulta de la falta de ingesta nutricional que lleva a una alteración en la composición corporal y en la masa celular, resultando en una disminución en la función física y mental y un peor desenlace en la enfermedad. Para confirmar el diagnóstico se deben cumplir uno de dos escenarios: un IMC <18.5kg/m2, de acuerdo con la definición de la OMS o pérdida de peso con disminución de IMC o disminución del índice de masa libre de grasa de acuerdo con el género. Previo al diagnóstico se recomienda realizar una evaluación de riesgo nutricional utilizando una escala validada de tamizaje de riesgo nutricional³.

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) estimó en 2017 una prevalencia de malnutrición de 20-70%, dependiendo de la edad, tipo de cáncer, estadio. Aproximadamente entre 10-20% de las muertes de pacientes con cáncer están relacionadas a un pobre estado nutricional⁴.

Se desarrolló el término de malnutrición asociada a enfermedad (DRM, por sus siglas en inglés *Disease-related malnutrition*), la cual se refiere a un tipo específico de malnutrición asociado o no a una respuesta inflamatoria causada por una enfermedad en específico. La DRM con inflamación es una condición catabólica, caracterizada por una respuesta inflamatoria desencadenada por una enfermedad. Ejemplos pueden ser pacientes con caquexia en caso de una malnutrición crónica o pacientes que se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva. Por el contrario, la DRM no caquéctica o sin inflamación, es aquella que se desarrolla en un contexto de enfermedades que por

su naturaleza limitan la ingesta o el aporte de energía pero que no involucran un proceso agudo de inflamación. Ejemplos de enfermedades son disfagia por obstrucción o trastorno motor, enfermedades neurológicas como Enfermedad de Parkinson, infarto, esclerosis lateral amiotrófica o demencia, trastornos de malabsorción, trastornos psiquiátricos³.

La malnutrición asociada a cáncer está relacionada a varios factores como: el estado inflamatorio, la estimulación de la respuesta inmune, una disminución en la ingesta de alimentos aunada a un aumento en el gasto energético. Además hay una disminución en las reservas de energía por aumento de proteólisis, glucogenólisis y lipólisis⁴.

2.1.2. Factores nutricionales

La albúmina ha sido ampliamente utilizada como marcador de malnutrición. La hipoalbuminemia no refleja directamente el estado nutricional, sin embargo, está asociada a un estado de inflamación que involucra un aumento en el metabolismo y específicamente en el catabolismo, poniendo así al paciente en riesgo de malnutrición si no se da tratamiento nutricional. En individuos con cáncer hay una malnutrición asociada a inflamación que aumenta el gasto energético basal (GEB) y además puede también asociarse a factores que limiten la ingesta de alimentos como anorexia, disfagia, entre otros⁵. Existen diferentes hipótesis que explican la hipoalbuminemia en estados de inflamación. La primera explica que hay una priorización hepática de producir reactantes de fase aguda, disminuyendo la producción de proteínas viscerales como la albúmina y la prealbúmina⁶. Otra hipótesis involucra un aumento en la permeabilidad capilar que

provoca la redistribución de la albúmina, pasando del espacio intravascular al intersticial, donde además tiene efecto antioxidante. Otra explica que hay un catabolismo de proteínas tisulares, disminuyendo la vida media de la albúmina. Por último, se plantea que existan pérdidas renales y gastrointestinales⁵. La hipoalbuminemia se asoció con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes que se sometían a cirugía de cáncer de colon⁷. En un estudio se demostró que la mortalidad a 180 días de pacientes con hipoalbuminemia es mayor comparada con pacientes con niveles normales (>3g/dL)⁸. Larson D, et al. Analizaron las complicaciones postquirúrgicas entre pacientes con hipoalbuminemia previo a la cirugía y pacientes con niveles normales de albúmina sérica. Encontraron un OR 1.92 de riesgo de complicaciones en general en los pacientes con hipoalbuminemia, un OR 1.98 de complicaciones mayores, OR 1.77 de complicaciones quirúrgicas, OR 1.73 de complicaciones médicas y OR 1.32 de infecciones del sitio quirúrgico con un OR de 1.79 de hospitalización prolongada. Todo esto estadísticamente significativo⁹. Montomoli J, et al. estudiaron la relación entre los niveles preoperatorios de albúmina sérica y la mortalidad postquirúrgica a 30 días en pacientes con cáncer de colon. Encontraron que los niveles preoperatorios de albúmina 36-40g/L y menor a 25g/L se relacionaron con una mortalidad de 4.9% y 26.9%, respectivamente, comparado con 2% en pacientes con albúmina mayor a 40g/L¹⁰. Por otro lado, Sato S, et al. reportaron que niveles bajos de prealbúmina preoperatoria es un factor de riesgo y predictor para complicaciones postquirúrgicas en pacientes con cáncer colorrectal tratados quirúrgicamente¹¹.

El índice de masa corporal (IMC) también se ha asociado a desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal. Se ha encontrado que la hipoalbuminemia está

asociada al riesgo nutricional y que es inversamente proporcional al IMC, grasa subcutánea, obesidad visceral, índice y densidad de músculo esquelético. Además de ser un marcador de inflamación, se asoció con menor sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal. No hubo sin embargo, asociación significativa entre hipoalbuminemia y complicaciones¹². En un estudio que evaluó la asociación entre IMC y cáncer colorrectal encontró que los pacientes con IMC bajo tiene un OR 1.96 de sobrevida global comparado con los pacientes con IMC normal. Incluso la caída de IMC mayor a 10% del IMC habitual al IMC previo al diagnóstico se asoció con peor sobrevida (OR 1.61), con significancia estadística¹⁴. Gebauer B, et al. demostraron que los pacientes con cáncer rectal con IMC <18.5kg/m2 tuvieron una peor sobrevida postquirúrgica a corto y largo plazo comparado con pacientes con pacientes con IMC normal, sobrepeso y obesidad¹⁴.

La valoración global subjetiva (SGA por sus siglas en inglés) es un cuestionario estandarizado utilizado para evaluar el estado nutricional. Es una técnica que combina aspectos subjetivos y objetivos de la historia clínica y la exploración física. Los pacientes se clasifican en 3 clases: A. bien nutrido, B. moderadamente malnutrido, C. gravemente malnutrido. Está validada como método para identificar pacientes quirúrgicos en riesgo nutricional o con malnutrición establecida, sin embargo, se ha utilizado también en otras patologías. Gupta D, et al. Encontraron que la SGA tiene una relación con la sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal, concluyendo que provee información útil sobre el pronóstico de estos pacientes. Se desarrolló una versión de la herramienta, conocida como PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment) que tiene una alta sensibilidad (98%) y especificidad (82%) comparado con otras herramientas de valoración nutricional en pacientes oncológicos. Incluso se ha recomendado por autores

que se utilice tanto para evaluar el estado nutricional como también para complementar la escala de Karnofsky Performance Status Scale en evaluar la sobrevida en cuidados paliativos^{15,16}.

2.2. Cáncer de colon

2.2.1. Definición

En 2018, se registraron 4.8 millones de casos nuevos y 3.4 millones de muertes debido a cáncer gastrointestinal, representando 26% de la incidencia global de cáncer y 35% de las muertes relacionadas con cáncer¹⁷. La localización más frecuente fue colorrectal con 1.8 millones de casos reportados¹⁸. Se estiman 149,500 nuevos casos en 2021 y 52,980 muertes por cáncer colorrectal, con una supervivencia relativa a 5 años de 64.7%¹⁹. El cáncer colorrectal incluye tumores del colon, la unión recto-sigmoidea y rectal, siendo el sitio más frecuentemente afectado el colon proximal (38.8%), seguido del colon distal (29.6%) y el recto (28.5%), con el resto de los tumores encontrados en múltiples sitios que representan el 1%²⁰. Un estudio encontró que el sitio más afectado fue recto (60.6%), seguido de sigmoides (17.4%), colon ascendente y ciego (11.9%), colon descendente (5.5%) y colon transverso (4.6%)²¹.

En México, se reportaron 715 casos de cáncer colorrectal de 2,197 colonoscopias realizadas²². El 14% de los casos reportados fueron en individuos menores a 50 años, con mayor frecuencia en colon ascendente (27.9%), luego colon descendente (26.7%), sigmoides (13.9%), recto (12.7%), ciego (9.3%) y transverso (5.8%), causando el 100% estenosis de la luz intestinal.

2.2.2. Factores de riesgo

El cáncer colorrectal es el resultado de la interacción entre factores de riesgo modificables y no modificables. Aquellos no modificables corresponden a las mutaciones genéticas asociadas al desarrollo de cáncer. Se estima que del 12-35% de los casos son heredables, sin embargo, solo una pequeña proporción de casos familiares son explicados por mutaciones ya conocidas. El resto de las mutaciones no se han identificado. Esto significa que la gran mayoría de los tumores son esporádicos²³. La mayor parte de las regiones genéticas asociadas no incluyen variantes codificables, lo que indica que el riesgo de cáncer colorrectal se puede explicar principalmente por variaciones en la regulación de expresión de genes blanco²⁴.

Se identificaron factores de riesgo modificables en más de la mitad de los casos de cáncer gastrointestinal¹⁸, algunos de los cuales son el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol (más 3g/día), la obesidad, el alto consumo de grasa y carne roja y el bajo consumo de fibra². Interesantemente, también se han observado cambios en la composición de la microbiota de los paciente con adenoma y carcinoma de colon comparado con población sana²⁵.

2.2.3. Histología

De acuerdo con un estudio el 89.9% fue adenocarcinoma. El mismo estudio reportó que la prevalencia de tumores bien diferenciados fue similar en hombres y en mujeres (61.2% hombres vs. 61.9% en mujeres), sin embargo, los tumores poco diferenciados fueron más comunes en mujeres con un porcentaje de 16% vs. 5% en hombres²¹.

La transición a cáncer inicia con el desarrollo de adenomas benignos que con el tiempo desarrollan displasia de bajo y alto grado. La acumulación de mutaciones genéticas, en especial de los genes APC, p53, DCC, survivina y RAS tienen una relación estrecha con esta transición²⁶. A este proceso se le conoce como secuencia adenomacarcinoma²⁷.

2.2.4. Tratamiento

El tratamiento del cáncer colorrectal depende de la extensión de la enfermedad. En caso de enfermedad localizada (cT1-T2 cN0, M0) se sugiere manejo quirúrgico. Para enfermedad localmente avanzada (cT1-2, cN1-2, M0 o cT3-4, cualquier cN, M0) se recomienda manejo quirúrgico posterior a tratamiento con radioterapia o quimioterapia, siempre que el tumor sea resecable. La quimioterapia adyuvante se ofrece según la histopatología del tumor. Las opciones son CAPOX (capecitabina + oxaliplatino) por 3 meses, FOLFOX (Oxaliplatino + 5-fluoroacilo + ácido folínico) por 3-6 meses o capecitabina por 6 meses. En enfermedad metastásica se puede ofrecer resección de tumor primario de acuerdo con las condiciones y a la clínica del paciente, así como tratamiento sistémico con quimioterapia. Todo basado en el perfil de cada individuo²⁸.

Se reportaron diversos efectos adversos relacionados con el tratamiento. Osawa H, et al. reportaron que el 31.7% de los pacientes que recibieron el esquema de CAPOX presentaron náusea y vómito, 22% anorexia, 17.1% fatiga y 31.7% disgeusia²⁹. De la misma manera, Bano N, et al. estudiaron los efectos adversos gastrointestinales del esquema FOLFOX, reportándose diarrea en 66%, estomatitis en 61%, náusea en 73%,

vómito en 72%, dolor abdominal en 72% y dispepsia en 72%³⁰. Todos estos efectos adversos pueden contribuir a la disminución importante de la ingesta de alimentos.

Los pacientes que reciben radioterapia pélvica pueden presentar síntomas gastrointestinales que lleven a una disminución de la ingesta de alimentos, diarrea y malabsorción con consecuencias en el estado nutricional y en la calidad de vida³¹.

2.2.5. Complicaciones en pacientes con cáncer de colon

La complicación postquirúrgica más común es la enfermedad adherencial con obstrucción intestinal secundaria, la cual ocurre en un 95% de los casos. Algunos factores de riesgo identificados son sexo masculino, mayor duración de la cirugía, cirugía abierta y realización de ileostomía disfuncionante³².

Otra complicación postquirúrgica descrita son eventos tromboembólicos venosos en un 2.5% de los casos siendo factores de riesgo un IMC alto, anemia, infecciones quirúrgicas, sepsis, ventilación prolongada, síndrome de intestino irritable y edad. Factores adicionales son el uso de esteroides, sepsis preoperatoria, pérdida de peso, mayor duración de cirugía y quimioterapia postoperatoria³².

Las infecciones postquirúrgicas son comunes en los pacientes con cáncer de colon y aumentan a morbilidad y la mortalidad. Se registró una frecuencia 4 veces mayor de infecciones de herida quirúrgica comparado con otras cirugías abdominales. Algunos factores son edad avanzada, complicaciones perioperatorias, tipo de herida quirúrgica y cirugías por neoplasia. Peritonitis y sepsis también se han reportado en pacientes con cirugía de cáncer colorrectal. La hipoalbuminemia preoperatoria se relaciona con mayor prevalencia de sepsis³².

Fugas de anastomosis suceden con mayor frecuencia en pacientes masculinos, con historia de tabaquismo, IMC alto, abuso de alcohol, AINE y esteroide, cirugía de urgencia y contaminación. Se reportó una frecuencia de 1.8-19.2% y se clasifica según la severidad en 3 clases³².

Una complicación frecuente es ileo, el cual se debe sospechar principalmente en pacientes con dolor abdominal, náusea, vómito e intolerancia a la vía oral. Factores de riesgo son por ejemplo, edad avanzada, IMC elevado, tabaquismo, abuso de alcohol, cirugías abdominales previas, uso de opioides, pérdida sanguínea, enfermedad vascular periférica, disfunción respiratoria y adherencias³².

Otras complicaciones son isquemia colónica asociada a una edad avanzada, sexo masculino y enfermedad cardiovascular, metástasis de sitio del puerto, eventos cardiovasculares y respiratorios, complicaciones urológicas, entre otras³².

2.2.6. Microbiota en el cáncer de colon

Con el avance de la investigación se han identificado cambios en la composición de la microbiota. Bacterias productoras de acetaldehído se han visto implicadas en el riesgo del desarrollo de cáncer colorrectal al tener un efecto proinflamatorio en el colon. También producen metabolitos como el butirato y otros ácidos grasos de cadena corta que disminuyen el riesgo. Especies encontradas en pacientes con riesgo de cáncer colorrectal son Bacteroides vulgatus, Eubacterium spp., Ruminococcus spp., Streptococcus hansenii, Bifidobacterim spp. y Faecalibacterium prausnitzii. En cambio, las especies identificadas en pacientes con majo riesgo son Lactobacillus S06 y Eubacterium aerofaciens. Algunos hallazgos de la composición de la microbiota en

pacientes con cáncer colorrectal han sido contradictorios, sin embargo, ha sido consistente la disminución en las bacterias productoras de butirato en estos pacientes³³. Aunque el mecanismo por el cual la microbiota influye en el desarrollo de cáncer colorrectal no se conoce con precisión, se sabe que muchas bacterias intestinales se caracterizan por hipermetilación del ADN y por patrones específicos de mutación. Algunos de los mecanismos propuestos son la capacidad de la microbiota de inducir una respuesta inflamatoria pro-carcinogénica y la producción de metabolitos secundarios que impactan en el genoma y epigenoma de las células epiteliales colónicas. Incluso, se ha considerado que puedan funcionar como blanco de prevención o tratamiento de CCR. Bacterias como Bacteroides fragilis enterotoxigénica y E. coli pks+ (polyketidenonribosomal peptide synthase operon por sus siglas en inglés) producen toxinas específicas (toxina B.fragilis y colibactina, respectivamente) que dañan directamente el material genético de la células epiteliales colónicas. Enterococcus faecalis induce inestabilidad cromosomal y mutaciones de ADN en genes oncogénicos. Estudios han demostrado que las bacterias alteran la accesibilidad de sitios de unión a factores de transcripción y promotores de genes involucrados en el CCR, además de alterar la expresión de ARN no codificadores involucrados en señalizaciones de factor transformador de crecimiento (TGF)³⁴.

3. ANTECEDENTES

En pacientes con cáncer colorrectal es frecuente lo que se describe como malnutrición protéico-calórica (PEM, por sus siglas en inglés Protein-energy malnutrition), una condición que resulta del desequilibrio entre el requerimiento calórico

y la utilización de nutrientes provocando una alteración en la función del organismo y aumentado de manera importante la morbimortalidad. Se ha descrito un aumento en el índice metabólico basal de 14-41% comparado con los sujetos sanos, lo que representa una pérdida de 1.2kg al mes de masa muscular y 0.5-1kg de grasa².

El 39% de los pacientes con cualquier tipo de cáncer que llegan al hospital tienen malnutrición. De éstos, 84% han perdido peso y 51% han perdido más del 5% de su peso. La prevalencia de malnutrición en pacientes que se hospitalizaron fue de 44.1% y de los pacientes ambulatorios fue de 27.7%. En pacientes con cáncer colorrectal la prevalencia de malnutrición fue de 39.3%³⁵.

Existen diferentes escalas de valoración nutricional que se pueden utilizar en población con cáncer. La escala de PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment en inglés) utiliza información del paciente y del médico y ha demostrado mayor especificidad en esta población comparado con la escala SGA. La herramienta de NUTRISCORE considera la localización del cáncer y el tratamiento, lo cual tiene un gran impacto en el estado nutricional del paciente. Se puede utilizar también la MNA (Mini Nutritional Assessment en inglés), que es altamente sensible, poco específica y está validada en adultos mayores. La PNI (Prognostic Nutritional Index en inglés) se basa principalmente en los parámetros de laboratorio, lo cual limita en ocasiones su uso. Se propuso como herramienta prequirúrgica en pacientes con con cáncer. Varias asociaciones a nivel mundial como la ASPEN o ESPEN, así como el consenso brasileño y la guías británicas recomiendan el uso de NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002 en inglés) ³⁶.

En pacientes con cáncer existen factores que contribuyen al desarrollo de malnutrición. Estos factores involucran cambios fisiológicos asociados al tumor como malabsorción, obstrucción, diarrea y vómito, así como respuesta del huésped ante el tumor como anorexia y alteración del metabolismo y efectos del tratamiento de cáncer que contribuyen a la pérdida de peso³⁷. Los tumores localmente avanzados, metastásicos y el uso de quimioterapia y radioterapia aumentan el riesgo de malnutrición³⁵. Yi-Hung K et al., encontraron factores independientes que se asocian a la pérdida de peso en individuos con cáncer de colon como: tumores en colon derecho, tumores grandes (>5cm) y tumores con estadio T avanzado del sistema TNM. Los pacientes que perdieron peso presentaron con mayor frecuencia hipoalbuminemia (25.4% vs 14.5%), anemia (36.7vs. 22.9%) y niveles anormales de antígeno carcinoembrionario (ACE) (39.5% vs. 34.9%) comparado con los pacientes que no perdieron peso³⁸.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre parámetros nutricionales y el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon?

5. JUSTIFICACIÓN

Se demostró que el riesgo de malnutrición calculado según NRS 2002 es proporcional al índice de complicaciones en pacientes con cáncer colorrectal³⁹.

Se estima que 30-60% de los pacientes en riesgo de malnutrición reciben apoyo nutricional, lo cual refleja que está subestimado por los médicos⁴. La malnutrición es un

factor de riesgo independiente para morbilidad y reingresos hospitalario, por ejemplo, pacientes que se someten a cirugía electiva en estado de malnutrición tienen una prevalencia de complicaciones de 48% versus 23% los pacientes con buen estado de nutrición⁴⁰. Por las características anatómicas y fisiológicas del cáncer de colon, los pacientes con esta enfermedad son más propensos a desarrollar malnutrición protéicocalórica, la cual al mismo tiempo se ha visto asociada a peor pronóstico en pacientes que se someten a cirugía¹. Es claro que la malnutrición tiene un impacto importante en el desenlace y las complicaciones de los pacientes con cáncer de colon y otras enfermedades, sin embargo su impacto de subestima todavía por los médicos. Conocer los parámetros nutricionales que nos ayuden a identificar a un paciente en riesgo de malnutrición o malsnutrido es de suma importancia para poder realizar alguna intervención y mejorar el pronóstico de la enfermedad. La malnutrición es una enfermedad tratable que puede cambiar el desenlace de los pacientes y disminuir los costos por complicaciones y estancia intrahospitalaria.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo primario

 Determinar la asociación entre parámetros nutricionales y el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon

6.2. Objetivo secundario

- Conocer la prevalencia de malnutrición en los pacientes con cáncer de colon en un hospital de tercer nivel
- 2. Describir las complicaciones asociadas a los pacientes con cáncer de colon

7. HIPÓTESIS

H1: Los parámetros nutricionales se asocian con el pronóstico en los pacientes con cáncer de colon.

H0: Los parámetros nutricionales no se asocian con el pronóstico en los pacientes con cáncer de colon

8. METODOLOGÍA

8.1. Tipo y diseño del estudio

Se realizará un estudio longitudinal, observacional, prospectivo de tipo analítico y retrolectivo, en el cual se comparará las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes con cáncer gastrointestinal y malnutrición con los pacientes sin malnutrición. Se trata de un estudio de cohorte, ya que se analizarán las complicaciones a partir de la malnutrición como factor de riesgo.

8.2. Definición de variables

Las variables se dividen en dos: la variable independiente en este estudio es la malnutrición y la variable dependiente son las complicaciones intrahospitalarias. Las variables categóricas se representarán en porcentaje y las variables numéricas se representarán, de acuerdo a su distribución, en media y desviación estándar o en mediana y percentiles.

Variable	Definición universal	Definición operacional	Tipo de variable
	Presencia de 1 o más	Albúmina <3.5g/dL, IMC	Dicotómica
Malnutrición	de los criterios	<18.5, VGS B o C	(Si/No)
Walluticion	mencionados en la		
	definición operacional		
	Presencia de 1 o más	Infección de herida	Dicotómica
	de los criterios	quirúrgica, ileo	(Si/No)
	mencionados en la	postquirúrgico, fístula o	
	definición operacional	fuga de anastomosis,	
		eventos	
Complicaciones		tromboembólicos,	
Complicaciones		dehiscencia de herida,	
		dehiscencia de	
		anastomosis,	
		infecciones, lesión renal	
		aguda	

8.3. Población

Se seleccionarán a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de colon que se ingresaron al Hospital Español.

- **8.3.1. Criterios de inclusión**: Pacientes mayores de 18 año, de ambos sexos, con diagnóstico de cáncer de colon por endoscopia y estudio histopatológico que tengan registro en el Hospital Español y en los que se hayan medido parámetros nutricionales (IMC, albúmina, VGS).
- **8.3.2.** Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedad terminal, enfermedad sistémica grave o descontrolada.

8.4. Muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, incluyendo a todo paciente que se encuentre en el archivo clínico que cumpla los criterios de inclusión.

8.5. Recolección de datos

Se revisarán los expedientes (físico o electrónico) de pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Se identificarán los parámetros nutricionales al momento del diagnóstico o del ingreso y se analizará la presencia de complicaciones.

8.6. Análisis estadístico

Se realizará la prueba de Kolmogorov-Smirrnov para evaluar la normalidad. Las variables se analizarán con la prueba de Chi cuadrada. Se utilizará un valor de p= 0.05 como estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el Software SPSS.

8.7. Consideraciones éticas

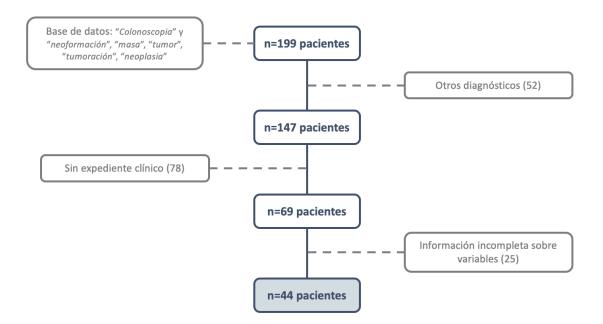
Este estudio no involucra ninguna intervención, es únicamente observacional con recolección de datos de expedientes clínicos. La utilización de los datos es con fines de investigación y se salvaguardará la confidencialidad de los mismos. No existe ningún conflicto de interés.

9. RESULTADOS

Se filtraron 199 pacientes de la base de datos de estudios endoscópicos del 2009 a la actualidad, los cuales coincidieron en la búsqueda con estudio de "Colonoscopia" y los términos "neoformación", "masa", "tumoración", "neoplasia" y "tumor". De éstos, 52

pacientes se excluyeron por contar con un diagnóstico diferente y otros 78 pacientes se excluyeron por no contar con expediente clínico electrónico. De los 69 pacientes restantes, se excluyeron 25 por no tener registro de parámetros nutricionales, resultando 44 pacientes elegibles para el estudio (Figura 1.).

Figura 1. Diagrama de flujo



Se analizó la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov, obteniendo una p=0.319, indicando una distribución normal. Los datos se reportaron, por consiguiente, en medias y desviación estándar, así como en porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi cuadrada para asociación de variables.

De los 44 pacientes incluidos se registraron 22 mujeres (50%) y 22 hombres (50%), con una media de edad de 72.5 \pm 11.9 años. De los parámetros nutricionales medidos al ingreso de los pacientes se registró una media de 4.5 \pm 7.9kg perdidos en los

últimos 6 meses con 9 (20.4%), 21 (47.7%) y 14 (31.8%) clasificados como A, B y C en la Valoración Global Subjetiva (VGS), respectivamente. Se reportó una media de albúmina de 3.36g/dl, lo cual corresponde a una cifra por debajo de los parámetros normales, con 23 pacientes (52.2%) con hipoalbuminemia. La media de hemoglobina en 11.7g/dl, también por debajo de la normalidad. El IMC promedio fue de 25.01 ±5.3 kg/m². Al momento del diagnóstico 15 pacientes (34%) tenían metástasis a distancia y 33 pacientes (75%) se sometieron a tratamiento quirúrgico. Se solicitó valoración nutricional por el servicio de Nutrición Clínica a 20 pacientes, correspondiente al 45.4%. Según los reportes el índice de complicaciones fue del 34% y una mortalidad intrahospitalaria del 11.3%.

Tabla 1. Características de la población

n=44(%)	Valor / Frecuencia (%)
Sexo	
Hombres	22 (50)
Mujeres	22 (50)
Edad (años)	72.5±11.9
Parámetros nutricionales	
Valoración global subjetiva (VGS)	
VGS-A	9 (20.4)
VGS-B	21 (47.7)
VGS-C	14 (31.8)
Media de albúmina (g/dl)	3.36
Hipoalbuminemia (alb <3.5g/dl)	23 (52.2)
Media de hemoglobina (g/dl)	11.7
Media de IMC (kg/m²)	25.01±5.3
Pérdida de peso	
Sín pérdida de peso	25 (56.8)
Pérdida de <5%	2 (4.5)
Pérdida de 5-10%	7 (15.9)
Pérdida de >10%	10 (22.7)
Valoración al ingreso	
Síntomas gastrointestinales	
Dolor abdominal	25 (56.8)
Náusea / hiporexia / saciedad temprana / vómito	25 (56.8)
Diarrea	21 (47.7)
Sangrado de tubo digestivo	22 (50)
Astenia / adinamia	19 (43.1)
Metástasis	8 (57.1)
Manejo y complicaciones	
Tratamiento quirúrgico	33 (75)
Valoración nutricional	20 (45.4)
Complicaciones	15 (34)
Mortalidad intrahospitalaria	5 (11.3)

La pérdida de peso previa al diagnóstico ocurrió en 43% de los pacientes, de los cuales 10.5% perdieron <5%, 36.8% perdieron 5-10% y 52.6% perdieron >10% de su peso habitual. Se reportaron síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, hiporexia, náusea, vómito, saciedad temprana, diarrea y sangrado de tubo digestivo en 88% de los pacientes, siendo el dolor abdominal el más común encontrado en el 56.8% (Tabla 1).

Tabla 2. Diferencias entre mujeres y hombres

n=44(%)	Mujeres n=22(50)	Hombres n=22(50)
Media de pérdida de peso (kg)	2.7	6.2
Media de porcentaje de pérdida de peso (kg)	4.5	7.1
Edema o ascitis	3 (13.6)	6 (27.2)
VGS-C	6 (27.2)	8 (36.3)
Media de albúmina (g/dl)	3.31	3.41
Hipoalbuminemia (albúmina <3.5g/dl)	13 (59)	10 (45.4)
Media de hemoglobina (g/dl)	11.6	11.9
Valoración nutricional	6 (27.2)	14 (63.6)
Tratamiento quirúrgico	15 (68.1)	18 (81.8)
Metástasis	9 (40.9)	6 (27.2)
Complicaciones	7 (31.8)	8 (36.3)
Mortalidad intrahospitalaria	3 (13.6)	2 (9.09)

Entre hombres y mujeres también se encontraron diferencias. Hubo una mayor pérdida de peso en hombres con una media de 6.2kg vs. 2.7kg en mujeres con un porcentaje de pérdida según el peso habitual de 7.1% vs. 4.5%, respectivamente. El 36.3% de los hombres se clasificaron en malnutrición (VGS-C) vs. el 27.2% de las mujeres. Asimismo, la valoración nutricional fue solicitada más frecuentemente en

hombres que en mujeres, con un porcentaje de 63% y 27%, respectivamente. Las complicaciones se presentaron en el 36.3% de los hombres y en el 31.8% de las mujeres. Tanto la presencia de metástasis al momento del diagnóstico como la mortalidad intrahospitalaria fueron más comunes en mujeres, con 40.9% vs. el 27.2% y 13.6% vs. 9.09%, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 3. Complicaciones y mortalidad según los parámetros nutricionales

n=44(%)	Complic	aciones	Valor de <i>p</i>	Morta	alidad	Valor de p
	15 ((34)		5 (1	1.3)	
VGS-A n=9 (20.4)	2 (2	2.2)	0.400	(ס	0.228
VGS-B n=21 (47.7)	6 (2	8.5)	0.460	4 (19	0.125	
VGS-C n=14 (31.8)	7 (50)	0.128	1 (7	.14)	0.547
Alb <3.5g/dL n=23 (52.2)	12 (5	52.1)	0.000	4 (1	0.407	
Alb ≥3.5g/dL n=21 (47.7)	3 (1	4.2)	0.008	1 (4	0.187	
IMC <18.5kg/m² n=2 (4.5)	1 (50)	0.607	1 (
IMC ≥18.5 kg/m² n=42 (95.4)	14 (3	33.3)	0.627	4 (9	0.078	
No pérdida n=25 (56.8)	7 (:	28)		3 (
Pérdida <5% n=2 (4.5)	1 (50)		0.000	1 (50)		
Pérdida 5-10% n=7 (15.9)	3 (42.8)	8 (42.1)	0.328	0 2 (10.5)		
Pérdida >10% n=10 (22.7)	4 (40)			1 (10)		

Se analizó la asociación entre los diferentes parámetros nutricionales y las complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 3). Las complicaciones aumentaron en los individuos que se clasificaron como VGS-B y VGS-C con respecto a la VGS-A, correspondiente a un estado nutricional normal. Se encontró que el 22% de los pacientes clasificados como A presentaron complicaciones (p=0.400), el 28.5% de los pacientes con VGS-B (p=0.460) y el 50% de los pacientes con VGS-C (p=0.128). Sin embargo, la mortalidad fue mayor (19.04%; p=0.125) en el grupo de VGS-B vs. VGS-A

(0%; p=0.228) y VGS-C (7.14%; p=0.547). En cuanto a la hipoalbuminemia se encontró que el 14.2% y el y 4.76% de los pacientes con niveles normales de albúmina presentaron complicaciones y mortalidad intrahospitalaria, comparado con 52.1% y 17.3% en pacientes con hipoalbuminemia, (p=0.008 y p=0.187) respectivamente. El 50% de los pacientes con hipoalbuminemia presentó complicaciones vs. el 14.3% de los pacientes con niveles normales (Figura 2). El 50% de los pacientes con IMC <18.5kg/m2 presentaron complicaciones (p=0.627). El porcentaje de pérdida de peso no tuvo mayor asociación a complicaciones ni mortalidad, sin embargo, si se reportó mayor número de complicaciones (42.1% vs. 28%) en pacientes que presentaron pérdida de peso comparado con los pacientes que no la presentaron al momento del diagnóstico (p=0.328).

Figura 2. Porcentaje de complicaciones en pacientes con hipoalbuminemia

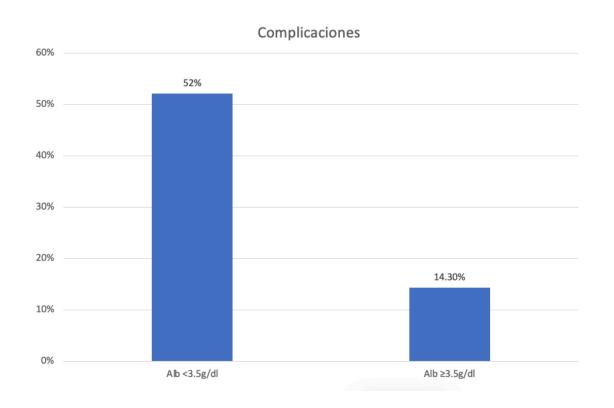
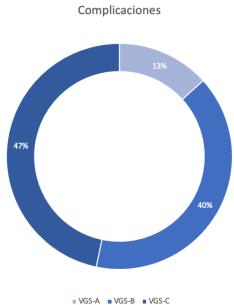


Tabla 4. Distribución de parámetros nutricionales en complicaciones y mortalidad

n=44(%)	Complicaciones	Mortalidad
	n=15 (34)	n=5 (11.3)
VGS-A n=9 (20.4)	2 (13.3)	0 (0)
VGS-B n=21 (47.7)	6 (40)	4 (80)
VGS-C n=14 (31.8)	7 (46.7)	1 (20)
Albúmina <3.5g/dl n=23 (52.2)	12 (80)	4 (80)
IMC <18.5	1 (6.7)	1 (20)

En la tabla 4. Se muestra la distribución de los parámetros nutricionales en los pacientes que presentaron complicaciones y en los pacientes que fallecieron. De los 15 pacientes que presentaron complicaciones 2 pertenecían al grupo de VGS-A, 6 al grupo de VGS-B y 7 al de VGS-C, correspondientes al 13.3%, 40% y 46.7%, respectivamente (Figura 3).

Figura 3. Distribución de Valoración Global Subjetiva en pacientes con complicaciones



Por otro lado, se observó que de los pacientes que no presentaron complicaciones, el 24.1% pertenecía al grupo de VGS-A, 51.7% al de VGS-B y 24.1% al de VGS-C (Figura 4). De igual manera, del 100% de los pacientes con complicaciones, 80% tenían hipoalbuminemia vs. 20% con niveles de albúmina normales (Figura 5). En la Figura 6 se representa la asociación de pérdida de peso con la presencia y ausencia de complicaciones, en la cual no se observa una relación.

Figura 4. Asociación VGS-A, -B y C con complicaciones y mortalidad

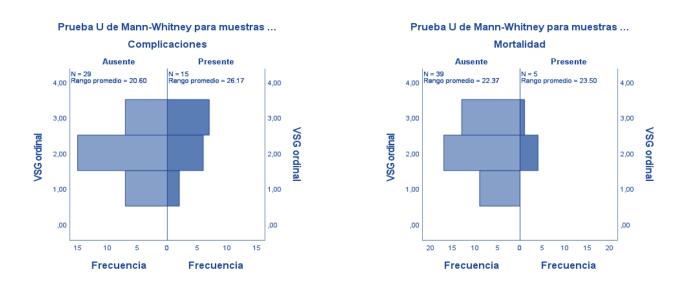


Figura 5. Distribución de hipoalbuminemia en pacientes con complicaciones

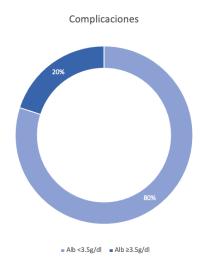
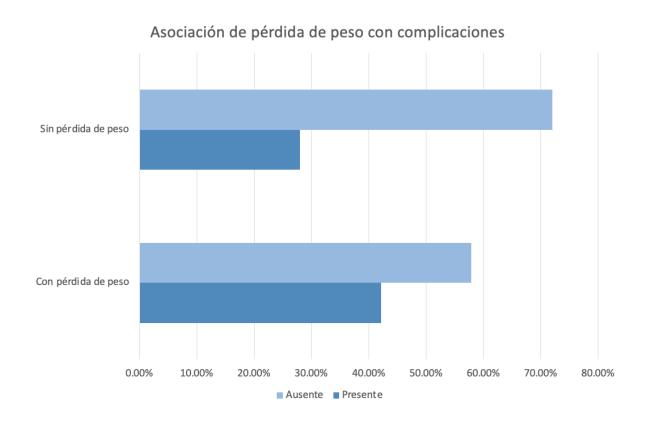


Figura 6. Asociación de pérdida de peso con complicaciones



10. DISCUSIÓN

La población incluida fue de 22 hombres y 22 mujeres (50%), lo que permitió hacer una comparación entre las características de ambos grupos y el desenlace. En este estudio se observa que los hombres presentaron una mayor pérdida de peso, tanto en kg totales como en pérdida de acuerdo con el porcentaje de peso habitual. Asimismo, se observaron más hombres con edema o ascitis, con más frecuencia clasificados como desnutridos en la VGS (VGS-C). Sin embargo, al momento del diagnóstico la media de niveles de albúmina fue menor en mujeres, así como también la prevalencia de hipoalbuminemia (<3.5g/dl). Probablemente de acuerdo con la valoración nutricional inicial, se solicitó con mayor frecuencia valoración por el servicio de Nutrición Clínica en

hombres que en mujeres, quienes además mostraron un mayor índice de manejo quirúrgico con menos metástasis al diagnóstico, comparado como mujeres. A pesar de la etapa clínica, los hombres presentaron más complicaciones que las mujeres, con menor mortalidad intrahospitalaria.

Posterior al análisis estadístico no se encontró una relación significativa del IMC, la pérdida de peso y la Valoración Global Subjetiva con las complicaciones y la mortalidad, sin embargo, sí se encontró asociación significativa entre el grupo de hipoalbuminemia y las complicaciones. A pesar de que los pacientes con VGS-C tuvieron mayor número de complicaciones comparado con los pacientes clasificados en VGS-A y VGS-B, los resultados no fueron estadísticamente significativos. En la prueba de U de Mann Whitney se comparó la población que presentó complicaciones con la que no presentó, estratificado según la clasificación de VGS y no se obtuvieron resultados congruentes. La muestra de pacientes que tuvieron un IMC <18.5kg/m² es muy pequeña (n=2), por lo que no fue posible establecer una relación significativa con el pronóstico. El porcentaje de pérdida de peso no tuvo relación proporcional con las complicaciones, sin embargo, sí hubo relación entre los pacientes que perdieron peso y los que no, siendo mayor el número de complicaciones en los que sí perdieron peso.

En cuanto a la mortalidad se encontró relación con la hipoalbuminemia, el IMC y la pérdida de peso, sin embargo, no hubo relación con la VGS. El análisis de la mortalidad se llevó a cabo en una muestra pequeña, por lo que limitó la significancia estadística.

Coincidiendo con la literatura, en este estudio se observó que la hipoalbuminemia se asoció con un mayor número se complicaciones⁷⁻⁹, sin embargo, no se encontró asociación con la mortalidad. Algunas limitaciones de este estudio son la pérdida de

información sobre el desenlace de los pacientes, que al ser un estudio retrospectivo los datos recolectados dependen de la disponibilidad del expediente clínico. La VGS es una escala subjetiva que requiere del entendimiento y la cooperación del paciente al momento del interrogatorio.

11. CONCLUSIÓN

En este estudio encontró una asociación entre algunos parámetros nutricionales como la hipoalbuminemia y la VGS con el desenlace de los pacientes medido por la presencia de complicaciones, mas no con la mortalidad. Se requieren de estudios con mayor población para poder obtener una conclusión basada en resultados significativos.

12. REFERENCIAS

- 1. Lee DU, Fan GH, Hastie DJ, Addonizio EA, Suh J, Prakasam VN, Karagozian R. The clinical impact of malnutrition on the postoperative outcomes of patients undergoing colorectal resection surgery for colon or rectal cancer: Propensity score matched analysis of 2011–2017 US hospitals. Surg Oncol 2021:38:101587.
- 2. Daniele A, Divella R, Abbate I, Casamassima A, Garrisi VM, Savino E, Casamassina P, Ruggieri E, De Luca R. Assesment of Nutritional and Inflammatory Status to Determine the Prevalence of Malnutrition in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Carcinoma. Anticancer Research (2017). doi: 10.21873/anticanres.11445
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017;36:49-64.
- **4.** Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr 2017;36(5):1187-96.
- 5. Evans D, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, Jensen GL. The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper. Nutr Clin Prac 2021;36:22-28.
- **6.** Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448-454.
- **7.** Haskins I, Baginsky M, Amdur R, Agarwal S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. Clin Nutr 2017;36(5):1333-1338.
- **8.** Bretschera C, Boesiger F, Kaegi-Braun N, Hersberger L, Lobo DN, Evans DC, et al. Admission serum albumin concentrations and response to nutritional therapy in hospitalised patients at malnutrition risk: Secondary analysis of a randomised clinical trial. E Clin Med. 2022;45:101301. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101301
- 9. Larson DW, Abd El Aziz MA, Perry W, D'Angelo AL, Behm KT, Mathis KL, Grass F. Additional value of preoperative albumin for surgical risk stratification among colorectal cancer patients. Ann Nutr Metab 2020;76:422-430.

- **10.**Montomoli J, Erichsen R, Antonsen S, Nilsson T, Toft Sorensen H. Impact of preoperative serum albumin on 30-day mortality following surgery for colorectal cancer: a population-based cohort study. BMJ Open Gastro 2015;2:e000047.
- **11.** Sato S, Shiozawa M, Nukada S, Iguchi K, Kazama K, Atsumi Y, Numata M, et al. Preoperative pre-albumin concentration as a predictor of short-term outcomes in elderly patients with colorectal cancer. Anticancer Res 2021;41(10):5195-5202.
- **12.** Almasaudi AS, Dolan RD, Edwards CA, McMillan DC. Hypoalbuminemia reflects nutritional risk, body composition and systemic inflammation and is independently associated with survival in patients with colorectal cancer. Cancers 2020;12(7):1986.
- **13.** Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Murtaza Kasi P. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer. Front Oncol 2018;8:620.
- **14.** Gebauer B, Meyer F, Ptok H, Steinert R, Otto R, Lippert H, Gastinger I. Impact of body mass index on early postoperative and long-term outcome after rectal cancer surgery. Visc Med 2017:33:373-382.
- **15.** Soares-Carvalho C, Spitz-Souza D, Rodrigues-Lopes J, Alves-Castanho I, Lopes AJ. Relationship between patient-generated subjective global assessment and survival in patients in palliative care. Ann Palliat Med 2017;6(1):S4-12.
- **16.** Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. Eur J Clin Nutr. 2005 Jan;59(1):35-40. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602029.
- **17.** Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2018). doi: https://gco.iarc.fr/today.
- **18.** Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types Of Gastrointestinal Cancer. Gastroenterology (2020). doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068.
- **19.**NIH. Cancer Stst Facts:Colorectal Cancer. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html.

- **20.** Troisi RJ, Freedman AN and Devesa SS: Incidence of colorectal carcinoma in the US. An update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. Cancer 85: 1670-1676, 1999.
- 21. Golfam F, Golfam P, Neghabi Z. Frequency of All Types of Colorrectal Tumors in the Patients Referred to Selected Hospitals in Tehran. Iranian Red Crescent Medical Journal (2013). doi: 10.5812/ircmj.4026.
- **22.** Burbano-Luna DF, Manrique MA, Chávez-García MA, Pérez-Corona T, Hernández-Velázquez NN, et al. Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. Endoscopia (2016). doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.endomx.2016.10.008.
- **23.** Jiao S, Peters U, Berndt S, et al. Estimating the heritability of colorectal cancer. Hum Mol Genet (2014). https://doi. org/10.1093/hmg/ddu087.
- **24.** Hulur I, Gamazon ER, Skol AD, et al. Enrichment of inflammatory bowel disease and colorectal cancer risk variants in colon expression quantitative trait loci. BMC Genom (2015). https://doi.org/10.1186/s12864-015-1292-z.
- **25.** Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nature (2015). Doi: 10.1038/ncomms7528
- **26.** Sharifian A, Pourhoseingholi MA, Emadedin M, Rostami Nejad M, Ashtari S, Hajizadeh N, et al. Burden of Breast Cancer in Iranian Women is Increasing. Asian Pac J Cancer Prev (2015). doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5049.
- **27.**Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet (2014). Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9
- **28.** National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer (2020). www.nice.org.uk/guidance/ng151
- **29.** Osawa H, Handa N, Minakata K. Efficacy and Safety of Capecitabine and Oxaliplatin (CapOX) as an Adjuvant Therapy in Japanese for Stage II/III Colon Cancer in a Group at High Risk of Recurrence in Retrospective Study. Oncol Res 2015;22:325-331.

- 30. Bano N, Najam R, Qazi F, Mateen A. Gastrointestinal Adverse Effects in Advanced Colorectal Carcinoma Patients Treated with Different Schedules of FOLFOX. Asian Pac J Prev 2014;15(19):8089-8093.
- **31.** Castro-Eguiluz D, Leyva-Islas JA, Luvian-Morales J, Martínez Roque V, Sánchez-López M, Trejo-Durán G, et al. Nutrients recommendations for cancer patients treated with pelvic radiotherapy, with or without comorbidities. Rev Inves Clin 2018;70:130-5.
- **32.** Pak H, Maghsoudi LH, Soltanian A, Gholami F. Surgical complications in colorectal cancer patients. Ann Med Surg 2020;5:13-18
- **33.** Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei Na, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. ISME J 2012;6:320-329.
- **34.** Allen J, Sears CL. Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development. Genome Medicine 2019;11(11):1-8
- **35.** Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, Beauvillain de Montreuil C, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. J Parenter Enter Nutr 2014;38(2):196-204.
- **36.** Mendes NP, De Barros TA, Barbosa CO, Castro RS. Nutritional Screening Tools Used and Validated for Cancer Patients: A Systematic Review. Nutr Cancer 2019;71(6):898-907.
- **37.** Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. Lancet Oncol 2005; 6:334-343.
- **38.** Yi-Hung K, Chung-Sheng S, Cheng Yi H, Yun-Ching H, Chih-Chien C. Prognostic significance of unintentional body weight loss in colon cancer patients. Mol Clin Oncol 2018;8(4):533-538.
- **39.** Meissner C, Fahlke J, Otto R, Kahl C, Krueger M, Asperger W, Ptok H, Lippert H, Ridwelski. The risk of malnutrition in patients with a colon carcinoma: An analysis of 13239 patients. J Clin Oncol 2017;35(15): e15059-e15059
- **40.** Mastronuzzi T, Grattagliano I. Nutrition as a Health Determinant in Elderly Patients. Curr Med Chem 2019;26(19):3652-3661.

13. ANEXOS

13.1. Valoración Global Subjetiva

Subjective Global Assessment Form

			MEDICAL I	HISTOR	Υ	
Patient name:				Date:	//	
NUTRIENT INTA	KE					
No change; adequ Inadequate; duration	of inadequate		rition augulamenta	□Minima	al intake. clear fluids or starva	tion
3. Nutrient Intake in particular description of the second of the secon		*			provement or inadequate	
WEIGHT	Usual w	eight	Current weight			
1. Non fluid weight ch	stability as there beer Moder	n a subjective loss ate Amount (if knowr	Weight loss (kg) _	nout stabilizat		□ >10% loss and ongoing
SYMPTOMS (Expe						
1. Pain on eating Dental problems 2. None 3. Symptoms in the pa	☐ Intermi	ull quickly ittent/mild/few	☐ Vomiting ☐ Constipation ☐ Constant/sever		a Dysphagia	□ Diarrhea
FUNCTIONAL C						
1. No dysfunction 2. Reduced capacity; du	uration of cha	nge I activities : 2 weeks*	□ Bed/chair-ridde			
METABOLIC RE						
High metabolic requireme			□Yes			
		F	PHYSICAL EX	AMINAT	TON	
Loss of body fat Loss of muscle mass Presence of edema/ascit	es	□No □No □No	☐ Mild/Moderate ☐ Mild/Moderate ☐ Mild/Moderate		☐ Severe ☐ Severe ☐ Severe	
			SGA RA	TING		
□ A Well-nourished Normal	d□В	Mildly/moderately Some progressiv	y malnourished e nutritional loss	□с	Severely malnourished Evidence of wasting and pro	ogressive symptoms
		C	ONTRIBUTII	NG FAC	TOR	
☐ CACHEXIA - (fat a	nd muscle wa	asting due to disea	se and inflammation)	SAR	COPENIA - (reduced muscle	mass and strength)

Subjective Global Assessment Guidance For Body Composition

SUBCUTANEOUS FAT

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe				
Under the eyes	Slightly bulging area	Somewhat hollow look, Slightly dark circles,	Hollowed look, depression, dark circles				
Triceps	Large space between fingers	Some depth to fat tissue, but not ample. Loose fitting skin.	Very little space between fingers, or fingers touch				
Ribs, lower back, sides of trunk	Chest is full; ribs do not show. Slight to no protrusion of the iliac crest	Ribs obvious, but indentations are not marked. Iliac Crest somewhat prominent					

MUSCLE WASTING

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Temple	Well-defined muscle	Slight depression	Hollowing, depression
Clavicle	Not visible in males; may be visible but not prominent in females	Some protrusion; may not be all the way along	Protruding/prominent bone
Shoulder	Rounded	No square look; acromion process may protrude slightly	Square look; bones prominent
Scapula/ribs	Bones not prominent; no significant depressions	Mild depressions or bone may show slightly; not all areas	Bones prominent; significant depressions
Quadriceps	Well defined	Depression/atrophy medially	Prominent knee, Severe depression medially
Interosseous muscle between thumb and forefinger (back of hand)**	Muscle protrudes; could be flat in females	Slightly depressed	Flat or depressed area

FLUID RETENTION

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Edema	None	Pitting edema of extremities / pitting to knees, possible sacral edema if bedridden	Pitting beyond knees, sacral edema if bedridden, may also have generalized edema
Ascites	Absent	Present (may only be	e present on imaging)

- A Well-nourished no decrease in food/nutrient intake; < 5% weight loss; no/minimal symptoms affecting food intake; no deficit in function; no deficit in fat or muscle mass OR *an individual with criteria for SGA B or C but with recent adequate food intake; non-fluid weight gain; significant recent improvement in symptoms allowing adequate oral intake; significant recent improvement in function; and chronic deficit in fat and muscle mass but with recent clinical improvement in function.
- B Mildly/moderately malnourished definite decrease in food/nutrient intake; 5% 10% weight loss without stabilization or gain; mild/some symptoms affecting food intake; moderate functional deficit or recent deterioration; mild/moderate loss of fat and/or muscle mass OR *an individual meeting criteria for SGA C but with improvement (but not adequate) of oral intake, recent stabilization of weight, decrease in symptoms affecting oral intake, and stabilization of functional status.
- C Severely malnourished severe deficit in food/nutrient intake; > 10% weight loss which is ongoing; significant symptoms affecting food/nutrient intake; severe functional deficit OR *recent significant deterioration obvious signs of fat and/or muscle loss.

Cachexia – If there is an underlying predisposing disorder (e.g. malignancy) and there is evidence of reduced muscle and fat and no or limited improvement with optimal nutrient intake, this is consistent with cachexia.

Sarcopenia – If there is an underlying disorder (e.g. aging) and there is evidence of reduced muscle and strength and no or limited improvement with optimal nutrient intake.



13.2. Cronograma de actividades

		1				2			3			4				5				6				
Actividades	Feb 2022			Mar 2022			Abr 2022			May 2022				Jun 2022				Jul 2022						
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Protocolo: Marco teórico y antecedentes																								
Metodología																								
Recolección de datos																								
Análisis estadístico																								
Resultados y discusión																								
Conclusión																								
Correcciones																								