



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efecte de la immunonutrició en pacients adults amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia electiva: revisió sistemàtica i metanàlisis

Treball de fi de màster

Màster interuniversitari en Nutrició i Metabolisme, especialitat en Nutrició Clínica

Carla Gras Guiteras

Barcelona, setembre 2022

Tutor

Dr. Jose Antonio Fernández

Dpt. Bioquímica i Biomedicina molecular, Facultat de Biologia

Universitat de Barcelona

Estada clínica

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

ÍNDEX

RESUM.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓ	5
HIPÒTESIS	8
OBJECTIUS	9
METODOLOGIA.....	9
Estratègia de cerca	9
Selecció d'estudis.....	9
Extracció de dades.....	10
Avaluació de la qualitat	10
Anàlisi estadístic.....	10
Anàlisi de sensibilitat i biaix de publicació.....	11
RESULTATS	11
Selecció d'estudis.....	11
Característiques dels estudis	12
Avaluació de la qualitat	13
Anàlisi de dades quantitatives.....	16
Anàlisi de sensibilitat i biaix de publicació.....	20
DISCUSSIÓ	21
CONCLUSIONS	24
REFERÈNCIES	25

RESUM

Introducció: Avui en dia, la immunonutrició està guanyant importància dins la pràctica clínica com a estratègia per a prevenir complicacions post-operatòries en pacients oncològics. Tot i que el càncer colorectal és un dels més prevalents entre la població, encara falten estudis sobre l'eficàcia de la immunonutrició en aquest tipus de pacients.

Objectius: Avaluar l'efecte de la immunonutrició sobre les complicacions post-quirúrgiques i el temps d'estada hospitalària en pacients adults amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia electiva.

Mètodes: Es va dur a terme una cerca bibliogràfica a Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, i Google Acadèmic. Es van incloure els assajos clínics randomitzats que investigaven els efectes de la immunonutrició enteral en front al suport nutricional estàndard sobre les variables d'interès, en pacients adults amb càncer colorectal que es sotmetien a cirurgia electiva. El metanàlisis es va dur a terme calculant l'odds ratio (OR) o la diferència de mitjanes, amb un interval de confiança (IC) del 95%.

Resultats: Es van incloure 10 assajos clínics randomitzats. El metanàlisis va mostrar una eficàcia significativa de la immunonutrició sobre la reducció de les complicacions infeccioses (OR combinat, 0,56; 95% IC, 0,41-0,75, P = 0,0001), de la infecció de la ferida quirúrgica (OR combinat, 0,47; 95% IC, 0,32 – 0,68, P < 0,0001) i del temps d'estada hospitalària (diferència de mitjanes, -2,41; 95% IC, -3,42 – -1,41, P < 0,00001). En canvi, no va mostrar una reducció significativa en el cas de la fuita anastomòtica (OR combinat, 0,69; 95% IC, 0,43 – 1.10, P= 0,12).

Conclusions: La immunonutrició sembla ser efectiva per a disminuir les complicacions infeccioses, la infecció de la ferida quirúrgica i el temps d'estada hospitalària en pacients adults amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia electiva, però no per a reduir la incidència de fuita anastomòtica.

Paraules clau: immunonutrició, càncer colorectal, cirurgia colorectal, complicacions post-quirúrgiques, immunonutrients

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, immunonutrition is gaining more importance within clinical practice as a strategy to prevent postoperative complications in oncologic patients. Even though colorectal cancer is one of the most prevalent neoplasms among the population, more studies are needed in order to prove the efficacy of immunonutrition in such patients.

Objectives: To evaluate the effect of immunonutrition on postoperative complications and length of hospital stay in adult colorectal cancer patients undergoing elective surgery.

Methods: A bibliographic research was conducted through Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, and Google Scholar. Randomized clinical trials analysing the effects of enteral immunonutrition versus standard nutritional support regarding the variables of interest, in adult colorectal cancer patients undergoing elective surgery were included. The meta-analysis was conducted to calculate odds ratio (OR) or mean difference, with 95% confidence interval (CI).

Results: 10 randomized clinical trials were included. The meta-analysis showed that immunonutrition had a significant efficacy reducing infectious complications (pooled OR, 0,56; 95% CI, 0,41-0,75, P = 0,0001), surgical site infection (pooled OR, 0,47; 95% CI, 0,32 – 0,68, P < 0,0001) and length of hospital stay (mean difference, -2,41; 95% CI, -3,42 – -1,41, P <0,00001). Nevertheless, it did not significantly reduce anastomotic leakage incidence (pooled OR, 0,69; 95% CI, 0,43 – 1,10, P= 0,12).

Conclusions: Immunonutrition seems to be effective reducing infectious complications, surgical site infection and length of hospital stay in adult colorectal cancer patients undergoing elective surgery, but it does not show efficacy reducing anastomotic leakage incidence.

Key words: immunonutrition, colorectal cancer, colorectal surgery, postoperative complications, immunonutrients

INTRODUCCIÓ

El càncer és un problema global de salut ja que es tracta de la primera causa de mortalitat a nivell mundial. Segons dades de la OMS, l'any 2020 el càncer colorectal va ser el tercer més comú, després del de mama i del de pulmó. Aquell mateix any, va ser el segon tipus de càncer que va causar un major nombre de defuncions, únicament precedit pel de pulmó (1). L'edat mitjana dels pacients amb càncer colorectal en el moment del diagnòstic és de 68 i 72 anys en homes i dones, respectivament. En les últimes dècades, la incidència i mortalitat d'aquesta malaltia ha tendit a disminuir a Europa i Estats Units, factor que s'atribueix principalment a una extensió de les proves de cribratge, millores en el tractament i a una major consciència global sobre els factors de risc associats (2). Tot i que la incidència general de càncer colorectal ha disminuït, s'ha apreciat un increment notable de la incidència d'aquesta malaltia en pacients joves-adults (< 50 anys), però se'n desconeix la causa (2,3). Els principals factors de risc del càncer colorectal es poden considerar l'edat, el sexe masculí, la genètica, el consum de carn vermella, portar una vida sedentària, la obesitat, el tabac, l'alcohol, entre altres (3). Alguns d'aquests factors són modificables, fet que remarca la importància de realitzar canvis en l'estil de vida que contribueixin a prevenir la malaltia en qüestió.

Cal destacar que existeix una gran morbimortalitat associada a les neoplàsies colorectals, motiu pel qual és essencial la detecció precoç de la malaltia, i oferir una adequada atenció i tractament als pacients. La tècnica de cribratge considerada el Gold Standard per a la detecció de càncer colorectal és la colonoscòpia. Aquesta presenta una major especificitat i sensibilitat que les altres tècniques de cribratge. No obstant, existeixen altres modalitats com ara la detecció basada en femta, la colonografia per tomografia computeritzada, la vídeo-càpsula endoscòpica, entre altres (4). Pel que fa als tractaments actuals d'aquesta malaltia, es diferencien en locals i sistèmics. Els tractaments locals tracten el tumor sense afectar la resta del cos i solen ser més eficaços en etapes primerenques del càncer, és a dir, quan aquest és de menor mida i no s'ha propagat. Les teràpies locals inclouen la cirurgia, la radioteràpia, i l'ablació i embolització. Els tractaments sistèmics, en canvi, poden abastar cèl·lules canceroses de tot l'organisme, i aquests inclouen la quimioteràpia, els medicaments de teràpia dirigida i la immunoteràpia (5).

La resecció quirúrgica sol ser el tractament d'elecció en cas de que el càncer sigui localitzat. La cirurgia colorectal pot comportar diverses complicacions, com ara infeccions de la ferida quirúrgica, fuita anastomòtica, pneumònia, hemorràgia, alteracions cardíaques i vasculars, ili paralític, entre altres. S'ha observat que aquestes complicacions post-quirúrgiques no només tenen implicacions a curt plaç, sinó també pel pronòstic oncològic a llarg plaç i per a la supervivència dels pacients (6). A més, augmenten els dies d'estància hospitalària, així com els costos de salut i la mortalitat. Les causes de les complicacions infeccioses són multifactorials, però sembla ser que són parcialment degudes a un període de relativa immunosupressió que incrementa el risc d'infecció per part dels pacients (7). La cirurgia és un factor estressant i pot produir canvis en l'activitat del sistema immunitari tant innat com adaptatiu. Pot causar l'alliberament de citocines locals i sistèmiques, induint així una síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (8). La immunosupressió en pacients amb càncer permet el creixement i la divisió descontrolada de les cèl·lules tumorals, afavorint així un estat catabòlic i incrementant els requeriments nutricionals dels pacients. Per tant, la desregulació del sistema immunitari pot afavorir la desnutrició en els pacients oncològics. No obstant, la mateixa desnutrició també pot accentuar la disfunció immunitària i comportar diverses complicacions post-operatòries (9).

La malnutrició severa té lloc en el 50-80% dels pacients amb càncer, condicionant així la seva qualitat de vida, la supervivència i l'èxit dels tractaments oncològics (9). La prevalença de desnutrició en pacients amb càncer colorectal és del 45 – 60%, principalment degut a una ingesta calòrica reduïda, un increment del catabolisme i a la inflamació sistèmica. D'altra banda, el tumor causa una disminució de la perfusió i oxigenació, canvis en el microbioma i una disfunció de la motilitat, factors que contribueixen a empitjorar l'estat nutricional dels pacients (10). Aquesta situació incrementa notablement la morbimortalitat postoperatòria en comparació amb els pacients ben nodrits. S'ha observat que la desnutrició en pacients que se sotmeten a aquest tipus de cirurgia, pot derivar en un augment de fins el 50% del temps d'estància hospitalària i dels costos de salut associats, juntament amb un retràs en la curació de ferides i una disminució de la qualitat de vida percebuda (8). Davant d'aquesta problemàtica, s'han estudiat noves alternatives de suport nutricional, per tal de no únicament cobrir els requeriments energètics i proteics, sinó també aconseguir modular la funció immunitària a través de teràpia nutricional. En base a aquesta idea

va sorgir la immunonutrició, que consisteix en administrar fórmules nutricionals suplementades amb nutrients específics com ara la glutamina, l'arginina, àcids grassos omega-3 i nucleòtids, per tal de modular la resposta inflamatòria i contrarestar la desregulació immunitària post-quirúrgica, reduint així el risc de complicacions infeccioses, entre altres (11).

La glutamina és l'aminoàcid més abundant i versàtil de l'organisme. En condicions catabòliques, la seva taxa d'utilització per part de les cèl·lules immunitàries és similar o superior a la de la glucosa. Pràcticament en totes les cèl·lules, la glutamina pot ser utilitzada per a la síntesis de nucleòtids, NADPH, antioxidants, i altres substrats necessaris per al manteniment de la integritat i la funció cel·lular (12). També actua com a font d'energia per les cèl·lules de proliferació ràpida com ara els enteròcits, els limfòcits, els fibroblasts i els macròfags, està implicada en la senyalització intracel·lular i disminueix la inflamació. En cas d'estrès catabòlic, com en el càncer colorectal i la cirurgia colorectal, hi ha una depleció important dels dipòsits de glutamina, que pot derivar a una alteració de la funció immunitària i de la integritat de la barrera intestinal. És per això que en la pràctica clínica es sol utilitzar com a suplement nutricional per a restaurar la funció immunitària. D'altra banda, l'arginina és un aminoàcid condicionalment essencial que té un rol crític sobre el sistema immunitari. Actua com a substrat per a diverses cèl·lules immunitàries, com ara els limfòcits, els macròfags, els granulòcits i les cèl·lules dendrítiques, i actua com a precursora d'òxid nítric i d'hidroxiprolina, els quals participen en la reparació del teixit connectiu (13). Pel que fa als omega-3, són un grup d'àcids grassos poliinsaturats que juguen un rol tant en el sistema immunitari innat com en l'adaptatiu. Per exemple, promouen la fagocitosis per part dels macròfags i afavoreixen la diferenciació de les cèl·lules T reguladores. D'altra banda, exerceixen una funció anti-inflamatòria i actuen disminuint el dany oxidatiu (14). Finalment, els nucleòtids són molècules biològiques de baix pes molecular, que es troben a l'organisme formant part dels àcids nucleics (ADN i ARN). El nostre organisme és capaç de sintetitzar-los *de novo*, però també els incorporem a través de la dieta. Existeixen certes situacions en les quals la demanda d'àcids nucleics es veu incrementada, com és el cas de períodes d'immunosupressió (15). Els nucleòtids i els seus metabòlits estan implicats en la maduració, activació i proliferació limfocitària, estimulen la funció fagocítica dels macròfags i modulen la resposta a infeccions (16). Per tant, aquests quatre immunonutrients estan implicats en

l'optimització de la funció immunitària, fet que comporta que es plantegi la immunonutrició com a possible estratègia per prevenir o revertir la immunosupressió associada a la malnutrició en pacients amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia electiva, i disminuir així el risc de complicacions post-quirúrgiques.

Actualment, les guies ESPEN sobre nutrició en pacients amb càncer recomanen administrar immunonutrició oral/enteral a pacients amb càncer al tracte gastrointestinal superior sotmesos a resecció quirúrgica en el context de l'atenció perioperatòria tradicional, amb un nivell d'evidència alt. No obstant, aquesta recomanació no inclou a pacients amb càncer colorectal. A més, posen èmfasis en la necessitat d'especificar el rol individual de cada nutrient que forma part de les fórmules immunomoduladores (17). D'altra banda, les guies ESPEN sobre nutrició clínica en cirurgia, recomanen en base a evidència moderada (B), l'administració perioperatòria o almenys postoperatòria de fórmules enriquides amb immunonutrients en pacients desnodrits sotmesos a una cirurgia major de càncer. Destaquen que actualment no existeix evidència clara que defensi l'ús de fórmules immunomoduladores en front a suplementos nutricionals estàndard, exclusivament en el període preoperatori. També evidencien l'heterogeneïtat present en els diferents estudis que involucren la immunonutrició pel que fa el període d'aplicació i la falta d'unificació de criteris per definir les complicacions clíniques (18). De la mateixa manera, les guies clíniques de l'ASPEN del 2009, indiquen que les fórmules immunomoduladores podrien ser beneficioses per a pacients desnodrits que es sotmeten a una cirurgia major de càncer (19). Pel que fa a les guies sobre atenció perioperatòria en cirurgia colorectal electiva: Enhanced Recovery after surgery (ERAS) del 2018, consideren la immunonutrició com a part del protocol amb un nivell d'evidència baix, tot i que la recomanació és forta ja que no comporta cap dany (20). Ara per ara, la major part d'estudis s'han centrat en l'ús d'immunonutrició perioperatòria en pacients amb càncer al tracte gastrointestinal superior sotmesos a resecció quirúrgica. No obstant, l'evidència en el cas de pacients amb càncer colorectal és més limitada i requereix més investigació.

HIPÒTESIS

L'administració d'immunonutrició a pacients adults amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva redueix les complicacions post-operatòries i el temps d'estada hospitalària.

OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquesta revisió sistemàtica és discernir si l'administració d'immunonutrició a pacients adults amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva redueix les complicacions post-quirúrgiques i el temps d'estada hospitalària, en comparació amb el suport nutricional convencional (altres suplementos nutricionals orals o dieta estàndard).

Pel que fa els objectius específics, es pretén determinar si l'administració d'immunonutrició a aquest tipus de pacients redueix el temps d'estada hospitalària, les complicacions infeccioses, la infecció de la ferida quirúrgica i la fuita anastomòtica en el post-operatori.

METODOLOGIA

Estratègia de cerca

Aquesta revisió sistemàtica es va dur a terme seguint les guies PRISMA 2020 (21). Per tal de realitzar la cerca d'assajos clínics randomitzats potencials, es van consultar tres bases de dades: Pubmed, Cochrane Library i Web of Science. L'última cerca es va dur a terme el 03 de juny del 2022. La combinació de termes i operadors booleans que es va emprar amb l'objectiu de trobar els estudis més adients per la revisió va ser la següent: ("immunonutrition" OR "immune nutrition" OR "immune enhancing" OR "arginine" OR "omega-3" OR "fish oil" OR "glutamine" OR "RNA" OR "nucleotides") AND ("colorectal" OR "rectal" OR "colon") AND ("cancer" OR "tumor" OR "adenomas" OR "neoplasms") AND ("surgery" OR "resection" OR "operation"). Els resultats es van importar al gestor bibliogràfic Mendeley Desktop 1.19.8 per tal d'eliminar les referències duplicades. D'altra banda, es va realitzar una recerca manual suplementària entre els assajos clínics randomitzats citats pels estudis seleccionats, i també al Google Acadèmic, per tal d'assegurar que s'estava incloent la major part de la literatura rellevant.

Selecció d'estudis

En aquesta revisió sistemàtica es van incloure tots els estudis que complien els següents criteris d'elegibilitat: (I) assajos clínics randomitzats prospectius, (II) idiomes: espanyol o anglès, (III) publicats posteriorment a l'any 2000, (IV) pacients adults (≥ 18

anys) amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva, (V) grup experimental que rebi per via enteral almenys 1 component d'immunonutrició (arginina, glutamina, omega-3 i nucleòtids), (VI) grup control que no rebi cap component d'immunonutrició, (VII) que comparin l'aparició de complicacions infeccioses i/o temps d'estada hospitalària i/o fuga anastomòtica i/o infecció de la ferida quirúrgica post-cirurgia colorectal en pacients que hagin rebut immunonutrició enteral en front a pacients que hagin rebut dieta estàndard o suplementos nutricionals convencionals. D'altra banda, es van excloure tots els estudis que no complien aquests criteris d'inclusió, i aquells que la immunonutrició s'administrava per via parenteral.

Extracció de dades

Es van extreure diverses dades dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica: primer autor, any de publicació, país, mida mostral, abandonaments, mitjana d'edat dels subjectes, tipus de nutrició, intervenció, producte de nutrició, dosis administrades, durada de la suplementació i variables d'interès que considera cada un dels estudis.

Avaluació de la qualitat

Per tal d'avaluar la qualitat metodològica dels estudis inclosos es va utilitzar l'eina de col·laboració Cochrane (22). Aquesta té en compte la generació de la seqüència, l'emascament de l'assignació, el cegament dels participants i del personal, el cegament dels avaluadors del resultat, les dades de resultat incompletes, la notificació selectiva dels resultats, i altres fonts de biaix dels assajos clínics randomitzats inclosos. D'altra banda, es va utilitzar el software de revisions sistemàtiques Revman 5.4.1 per tal de plasmar les dades obtingudes.

Anàlisi estadístic

L'anàlisi estadístic es va dur a terme amb el software Revman 5.4.1. Pel que fa les variables dicotòmiques, es va utilitzar l'Odds Ratio (OR) i un interval de confiança (IC) del 95% com a mesura de l'efecte. Es va extreure el nombre d'esdeveniments tant en el grup intervenció com en el grup control per calcular l'efecte combinat. En cas de que els assajos clínics randomitzats presentessin els resultats en forma de

percentatge, les dades es van convertir a número d'esdeveniments. Respecte les variables contínues, es va utilitzar la mitjana i la desviació estàndard per tal d'obtenir l'efecte combinat. D'altra banda, la diferència de mitjanes va ser utilitzada com a mesura de l'efecte.

En els estudis que es va dur a terme més d'una intervenció, es van utilitzar les dades de cada grup experimental com a estudis independents. Per avaluar cada una de les variables d'interès, es va escollir el model d'efectes fixes o el model d'efectes aleatoris segons el grau d'heterogeneïtat present entre els estudis. L'heterogeneïtat estadística es va avaluar mitjançant la inspecció visual de cada forest plot, el test Chi^2 i el valor de I^2 . Es va considerar que valors de $I^2 < 50\%$ podrien representar una heterogeneïtat no significativa, amb lo qual el mètode d'elecció va ser un model d'efectes fixes. No obstant, en cas de valors de $I^2 > 50\%$ conjuntament amb un p valor < 0.10 en el test Chi^2 , es va planejar utilitzar un model d'efectes aleatoris. Per acabar, es va considerar estadísticament significatiu un p valor $< 0,05$.

Anàlisi de sensibilitat i biaix de publicació

Es va planejar dur a terme un anàlisi de sensibilitat en base al risc de biaix dels estudis inclosos. Aquest consistia en eliminar els assajos clínics randomitzats que presentessin més de 2 aspectes valorats amb un alt risc de biaix. D'altra banda, es va examinar el biaix de publicació mitjançant la inspecció visual dels gràfics d'embut.

RESULTATS

Selecció d'estudis

Tal i com es mostra a la **Figura 1**, es van identificar 504 assajos clínics randomitzats en la cerca bibliogràfica: 84 a través de Pubmed, 276 a Cochrane Library, 139 a Web of Science i 5 a través de Google Acadèmic. Després d'eliminar les cites duplicades, van romandre 341 estudis, els quals van ser cribrats. D'aquests, 324 van ser exclosos ja que a partir del títol i/o el resum es podia identificar que no eren rellevants o que no complien els criteris d'inclusió. Per tant, 17 assajos clínics randomitzats van ser revisats al complet amb l'objectiu de valorar la seva elegibilitat. 7 d'aquests articles van ser exclosos perquè 2 d'ells no avaluaven variables d'interès, 4 eren estudis retrospectius i 1 no només incloïa pacients amb càncer colorectal, sinó que també

incorporava pacients amb poliposis i diverticles. En definitiva, van romandre 10 assajos clínics randomitzats per ser analitzats en aquesta revisió sistemàtica.

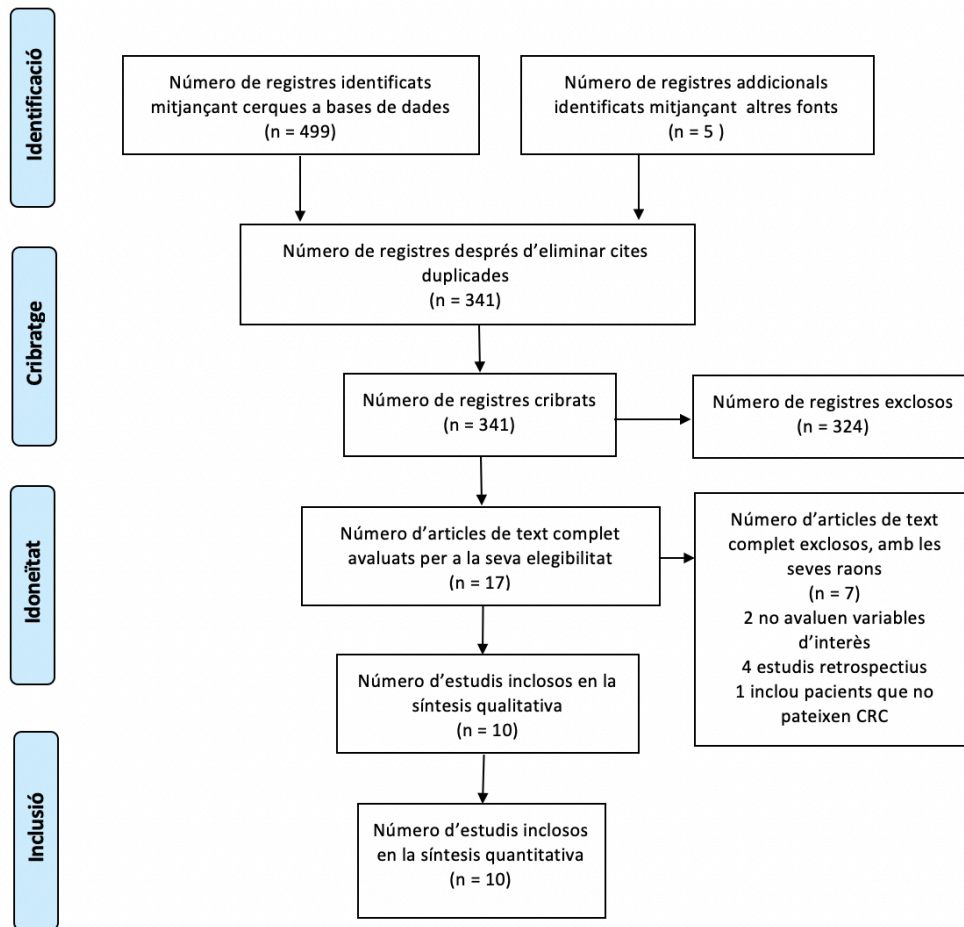


Figura 1. Diagrama de flux sobre la selecció d'articles. CRC: càncer colorectal, per les seves sigles en anglès.

Característiques dels estudis

Les característiques principals dels 10 estudis inclosos es troben representades a la **Taula 1**. Cal destacar que els dos estudis realitzats per Manzanares *et al.* van utilitzar la mateixa mostra de pacients, tot i que part de les variables analitzades en cada un d'ells difereix (23,24). Tenint en compte aquest aspecte, els assajos clínics randomitzats seleccionats van aportar un total de 1237 pacients diagnosticats amb càncer colorectal que se'ls hi va administrar productes d'immunonutrició per via enteral en diferents punts del període perioperatori. En 6 d'aquests estudis es va administrar immunonutrició preoperatoria (23–28) i en 3 es va fer tant en el preoperatori com en el postoperatori (29–31) Braga *et al.*, en canvi, va incloure 2 grups intervenció, un dels quals se li va administrar immunonutrició únicament en el preoperatori, i a l'altre tant

en el pre- com en el postoperatori (32). Moriya *et al.*, també van incloure 2 grups intervenció en els quals se'ls van administrar diferents quantitats diàries d'immunonutrició (28).

Les dates dels estudis variaven des del 2002 fins al 2021. Pel que fa la mida mostral utilitzada en cada estudi, va variar entre 67 i 264 participants. Per acabar, 9 dels assajos clínics randomitzats seleccionats van avaluar l'aparició de fuita anastomòtica, 9 van valorar la infecció de la ferida quirúrgica, 8 van avaluar les complicacions infeccioses, i també 8 van incloure el temps d'estada hospitalària.

Avaluació de la qualitat

El risc de biaix de cada un dels assajos clínics randomitzats inclosos a la revisió sistemàtica es pot veure representat a la **Figura 2**, mentre que la **Figura 3** mostra un recull general del risc de biaix en cada un dels aspectes utilitzats per avaluar la qualitat metodològica. En la majoria dels estudis es va dur a terme una generació aleatòria de la seqüència acceptable, ja fos a través de randomitzacions computeritzades o altres mètodes fiables (23–26,28–32). Pel que fa l'ocultació de l'assignació, hi havia diversos estudis que no van detallar com es va dur a terme (23–25,27,30–32), motiu pel qual se'ls va assignar un risc de biaix poc clar. En canvi, dos dels assajos clínics randomitzats especificaven que es va realitzar mitjançant un embolcall opac segellat (28,29), i un altre indicava que es va fer a través d'un centre de randomització central per telèfon (26). D'altra banda, només un dels estudis inclosos va detallar el cegament dels participants (29), mentre que els altres no van fer referència a aquest aspecte (23–25,28,30–32) o van especificar que no existia cegament (26,27). Respecte el cegament dels avaluadors dels resultats, només 2 dels estudis van afirmar haver-ho tingut en compte durant l'anàlisi de dades (29,32). Per acabar, en relació a les dades de resultats incompletes, la notificació selectiva de resultats i altres biaixos, es va considerar que tots els estudis inclosos en la revisió sistemàtica presentaven un baix risc de biaix. En conjunt, tot i que hi havia pocs estudis que incloïen aspectes amb un alt risc de biaix, la validesa d'alguns dels assajos clínics randomitzats pot ser qüestionada ja que abunden els aspectes amb un risc de biaix poc clar.

Taula 1. Característiques dels estudis

Autor (Ref)	Any	País	Mostra	Abandonaments (Con /IN)	Mitjana d' edat (CON /IN)	Tipus de nutrició	Intervenció (n)	Producte de nutrició	Dosis	Durada de la suplementació	Variabes d' interès
Manzanares (23)	2016	Espanya	84	0/0	69,9 ± 11	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (42)	Impact® Oral	711 ml/dia	8 dies pre-IQ	CI, temps d' estada hospitalària, FA
Manzanares (24)	2017	Espanya	84	1/1	72 ± 10,5 / 67,7 ± 11,2	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (42)	Impact® oral	711 ml/dia	8 dies pre-IQ	CI, FA, infecció ferida quirúrgica
Gómez Sánchez (25)	2010	Espanya	82	n/d	69,29 ± 11,89 / 74,23 ± 11,16	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (22)	Impact® Oral	474 ml/dia	10 dies pre-IQ	temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Young Lee (26)	2021	Corea del sud	176	6/9	65,3 ± 9,2 / 65,3 ± 11,7	NE oral	Arginina i omega 3 (79)	Newcare Omega®	400 ml/dia	7 dies pre-IQ	CI, temps d' estada hospitalària, infecció ferida quirúrgica
Horie (27)	2006	Japó	67	n/d	63 ± 11 / 69 ± 9	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (33)	Impact Japanese Version	750 ml/dia	De 6 a 2 dies pre-IQ	FA, infecció ferida quirúrgica
Moriya ¹ (28)	2014	Japó	88	2/0	63,8 ± 2 / 64,7 ± 2,3	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (26)	Impact® oral	750 ml/dia	5 dies pre-IQ	CI, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Moriya ² (28)	2014	Japó	88	2/1	63,8 ± 2 / 64,8 ± 2,3	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (30)	Impact® oral	250 ml/dia	5 dies pre-IQ	CI, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica

Taula 1. (Continuació)

Autor (Ref)	Any	País	Mostra	Abandonaments (CON /IN)	Mitjana d' edat (CON /IN)	Tipus de nutrició	Intervenció (n)	Producte de nutrició	Dosis	Durada de la suplementació	Variables d' interès
Sørensen (29)	2014	Dinamarca	148	0/0	71 ± 10 / 69 ± 11	NE oral	Omega-3 (65)	Supportan ®	400 ml/dia	7 dies pre-IQ i 7 dies post-IQ	Cl, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Moya (30)	2016	Espanya	128	0/0	68 (45-92) / 69 (51-85)	NE oral	Arginina, RNA i omega-3 (61)	ATEMPERO ®	800 ml/dia	7 dies pre-IQ i 5 dies post-IQ	Cl, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Moya (31)	2016	Espanya	264	6/7	68 (41-89) / 70 (42-88)	NE oral	Arginina, RNA i omega-3 (122)	ATEMPERO ®	800 ml/dia	7 dies pre-IQ i 5 dies post-IQ	Cl, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Braga ¹ (32)	2002	Itàlia	200	0/0	63,0 ± 8,1 / 61,8 ± 9,9	NE oral	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (50)	Impact ® oral	1 L/dia	5 dies pre-IQ	Cl, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica
Braga ² (32)	2002	Itàlia	200	0/0	60,5 ± 11,5 / 61,8 ± 9,9	NE oral pre-op + infusió jejunal post-op	L-arginina, omega-3 i nucleòtids (50)	Impact ® oral	1 L/dia	5-dies pre-IQ i 4 dies post-IQ	Cl, temps d' estada hospitalària, FA, infecció ferida quirúrgica

Ref: referència; CON: Grup control; IN: Grup intervenció; NE: Nutrició enteral; n: mostra de pacients; Cl: Complicacions infeccioses; FA: Fuita anastomòtica; IQ: intervenció quirúrgica; Morya¹: 750 ml/dia; Morya²: 250 ml/dia; Braga¹: Pre-IQ; Braga²: pre-IQ i post-IQ

a terme dues intervencions, les quals es van considerar com a estudis independents, resultant així en la inclusió de 9 intervencions en aquest anàlisi. El metanàlisi va mostrar evidència de que el grup intervenció (SI immunonutrició) presentava una menor probabilitat de patir complicacions infeccioses derivades de la cirurgia colorectal que el grup control (NO immunonutrició). L'OR combinat derivat del model d'efectes fixes va ser 0,56 (95% IC, 0,41-0,75, P = 0,0001), amb una heterogeneïtat que segons els criteris establerts no es va considerar significativa ($\text{Chi}^2= 13,74$, $P= 0,09$, $I^2 = 42\%$) (**Figura 4a**). La majoria dels estudis inclosos en aquest anàlisi van mostrar un efecte combinat que afavoria el grup SI immunonutrició. No obstant, en els assajos clínics randomitzats conduïts per Sorensen *et al.* i Young Lee *et al.*, es va observar el contrari. Una característica comú en aquests dos estudis era que, a diferència de la resta, la fórmula d'immunonutrició administrada al grup intervenció no contenia ni RNA ni nucleòtids. En base a aquesta observació, sorgeix la incògnita de si les fórmules d'immunonutrició exemptes de RNA i/o nucleòtids no són efectives per a disminuir les complicacions infeccioses posteriorment a la cirurgia colorectal electiva. No obstant, és important considerar aquesta idea com una hipòtesis que caldria verificar.

Fuita anastomòtica:

Un dels 9 assajos clínics randomitzats que avaluava l'aparició de fuita anastomòtica després de la cirurgia colorectal no va ser inclòs a l'anàlisi estadístic pels mateixos motius esmentats anteriorment (24). D'altra banda, els estudis que realitzaven dues intervencions diferents es van considerar com a estudis independents (28,32). D'aquesta manera, 10 intervencions van ser analitzades en relació a la fuita anastomòtica, obtenint a través d'un model d'efectes fixes un OR combinat de 0,69 (95% IC, 0,43 – 1,10, $P= 0,12$) amb nul·la heterogeneïtat ($\text{Chi}^2= 5,70$, $P= 0,12$, $I^2= 0\%$) (**Figura 4b**). Per tant, no es va observar evidència d'una diferència significativa entre els dos grups pel que fa la probabilitat de presentar fuita anastomòtica després d'una cirurgia colorectal electiva en pacients amb càncer colorectal.

Infecció de la ferida quirúrgica

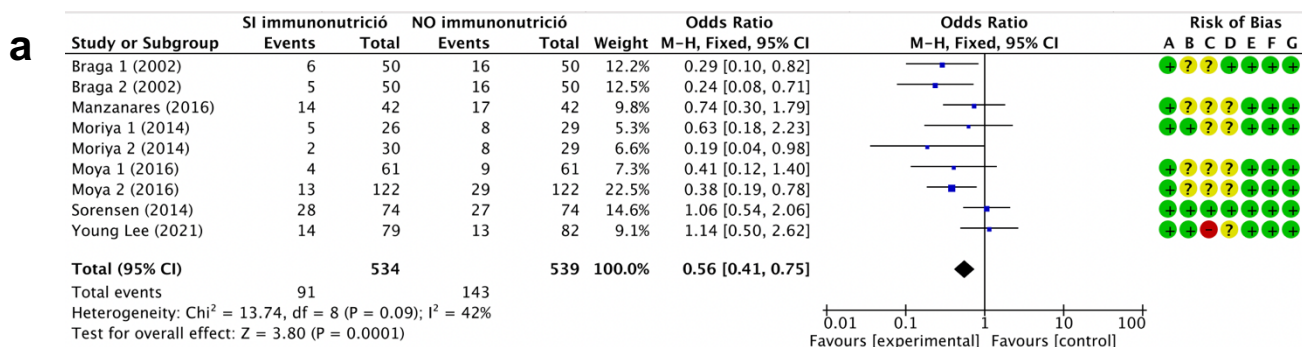
En aquest cas no es va excloure cap dels assajos clínics randomitzats que avaluava aquesta variable. El metanàlisi va mostrar evidència significativa de que el grup SI

immunonutrició presentava una menor probabilitat de patir una infecció de la ferida quirúrgica després de la cirurgia colorectal electiva que el grup NO immunonutrició. A través d'un model d'efectes fixes va sorgir un OR combinat de 0,47 (95% IC, 0,32 – 0,68, P < 0,0001) amb una heterogeneïtat que no es va considerar rellevant (Chi² = 16,41, P= 0,09, I² = 39%) (**Figura 4c**). Tal i com ocorria en l'anàlisi de les complicacions infeccioses, només els estudis de Sorensen *et al.*, i Young Lee *et al.* van mostrar un efecte combinat que afavoria el grup control. Cal tenir en compte però, que aquests estudis van representar una petita part del pes de l'anàlisi quantitatiu.

Temps d'estada hospitalària:

L'assaig clínic randomitzat dut a terme per Tomoyuki Moriya va quedar exclòs de l'anàlisi quantitatiu sobre el temps d'estada hospitalària ja que no expressava aquesta variable com a mitjana ± desviació estàndard tal i com ho feien la resta d'estudis, sinó que només indicava la mitjana (28). D'altra banda, els dos estudis conduïts per Moya *et al.* també van ser exclosos d'aquest anàlisi ja que expressaven el temps d'estada hospitalària com a mitjana i rang, però no aportaven la desviació estàndard ni dades suficients per calcular-la (30,31). De la mateixa manera, l'assaig clínic randomitzat dut a terme per Sorensen *et al.* també va quedar fora de l'anàlisi estadístic ja que no expressava la variable com a continua (29). Finalment, el metanàlisi va incloure 4 intervencions que avaluaven aquesta variable, i va mostrar evidència d'un temps d'estada hospitalària significativament menor en el grup SI immunonutrició respecte el grup NO immunonutrició. Mitjançant un model d'efectes fixes va sorgir una diferència de mitjanes de -2,41 (95% IC, -3,42 – -1,41, P < 0,00001) amb una baixa heterogeneïtat (Chi²= 3,39, P= 0,34, I²= 11%) (**Figura 4d**).

En conjunt, els resultats d'aquest metanàlisi es poden veure resumits a la **Taula 2**.



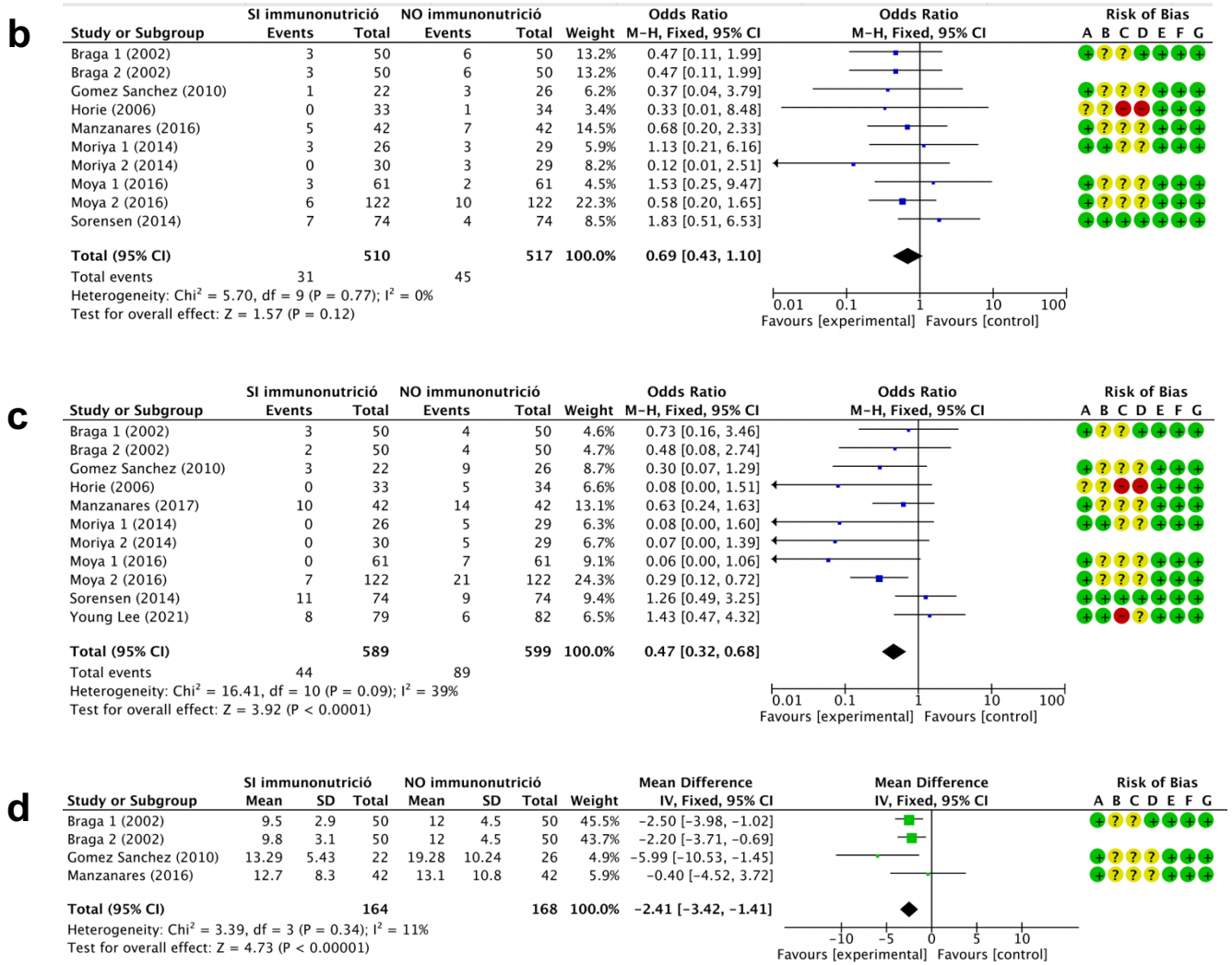


Figura 4. Gràfic de bosc comparant les diferents variables entre el grup intervenció (SI immunonutrició) i el grup control (NO immunonutrició). **a.** Complicacions infeccioses; **b.** Fuita anastomòtica; **c.** Infecció de la ferida quirúrgica; **d.** Temps d'estada hospitalària. SD: Desviació estàndard, per les seves sigles en anglès; 95% CI: interval de confiança del 95%, per les seves sigles en anglès.

- (A) Generació automàtica de la seqüència (biaix de selecció)
- (B) Ocultació de l'assignació (biaix de selecció)
- (C) Cegament dels participants i del personal (biaix de realització)
- (D) Cegament dels avaluadors dels resultats (biaix de detecció)
- (E) Dades de resultats incompletes (biaix de desgast)
- (F) Notificació selectiva dels resultats (biaix d'informació)
- (G) Altres

Taula 2. Resum de l'anàlisi de variables

SI immunonutrició vs. NO immunonutrició	Nº d'estudis	OR	95% IC	P valor	Heterogeneïtat (I ²)
CI	9	0,56	0,41-0,75	0,0001	42%
FA	10	0,69	0,43-1,10	0,12	0%
Infecció ferida quirúrgica	11	0,47	0,32-0,68	< 0,0001	39%
Temps d'estada hospitalària	4	-2,41	-3,42 – -1,41	< 0,00001	11%

Nº: número; OR: Odds Ratio; IC: Interval de confiança; CI: Complicacions infeccioses; FA: Fuita anastomòtica

Anàlisi de sensibilitat i biaix de publicació

Cap dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica va presentar un alt risc de biaix en més de 2 dels aspectes valorats, motiu pel qual no es va tirar endavant l'anàlisi de sensibilitat. D'altra banda, mitjançant la inspecció visual dels gràfics d'embut corresponents a cada variable (**Figura 5**), es va detectar un possible biaix de publicació en el cas de les complicacions infeccioses, la fuita anastomòtica i la infecció de la ferida quirúrgica. Tot i que va ser complicat establir una conclusió clara en aquest aspecte degut al baix nombre d'estudis que avaluava cada variable, els gràfics d'embut suggerien una major tendència a publicar resultats significatius a favor de la immunonutrició. Pel que fa el temps d'estada hospitalària, el nombre d'estudis inclosos en l'anàlisi que avaluessin aquesta variable va ser massa escàs com per valorar l'existència de biaix de publicació.

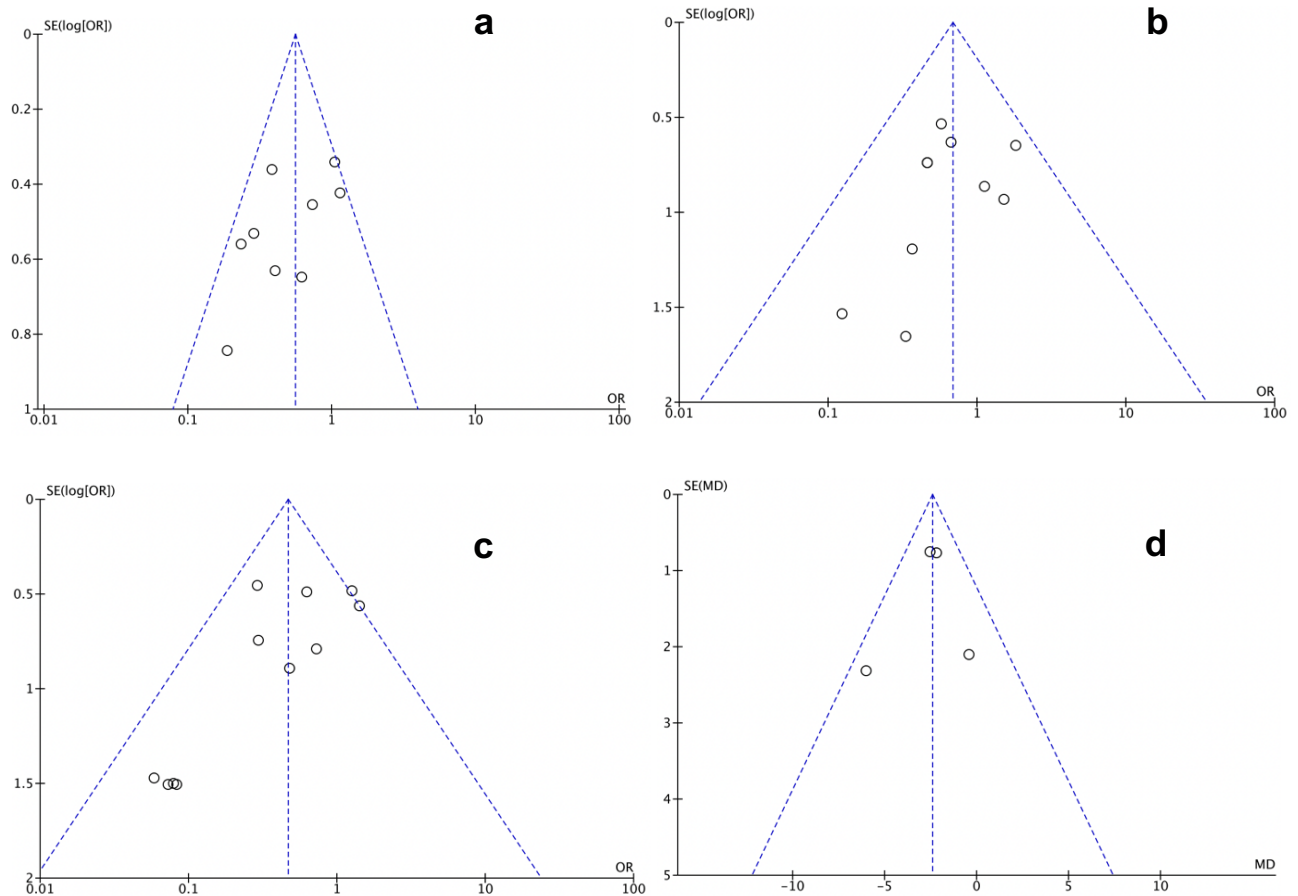


Figura 5. Gràfics d'embut comparant els grups SI immunonutrició i NO immunonutrició segons les diverses variables. **a.** Complicacions infeccioses; **b.** Fuita anastomòtica; **c.** Infecció ferida quirúrgica; **d.** Temps d'estada hospitalària. SE: Error estàndard, per les seves sigles en anglès; OR: Odds ratio; MD: Diferència de mitjanes, per les seves sigles en anglès.

DISCUSSIÓ

En aquesta revisió sistemàtica i metanàlisi s'avaluen els beneficis de la immunonutrició administrada en el període perioperatori en pacients amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva. Només es consideren aquells assajos clínics randomitzats en que la immunonutrició és administrada per via enteral. Conseqüentment, tots els estudis en els que la immunonutrició s'administra per via parenteral queden fora de l'abast d'aquesta revisió. Els resultats de l'anàlisi mostren que l'ús d'immunonutrició redueix la incidència de complicacions infeccioses i d'infecció de la ferida quirúrgica en el post-operatori en aquest tipus de pacients, així com el temps d'estada hospitalària. Aquestes observacions són congruents amb els resultats obtinguts en el metanàlisi de Xu *et al.*, en el qual van incloure menys estudis

a l'anàlisi quantitatiu però van obtenir conclusions similars pel que fa l'efecte de la immunonutrició perioperatòria sobre pacients amb càncer colorectal. També van avaluar l'administració parenteral d'immunonutrició, i van observar que aquesta principalment exercia un efecte positiu sobre la funció immunitària i els paràmetres inflamatoris, mentre que l'administració enteral semblava actuar principalment disminuint la infecció de la ferida quirúrgica (33).

A diferència de les tres variables ja mencionades, aquest metanàlisis mostra que l'ús d'immunonutrició no redueix significativament la incidència de fuita anastomòtica en els pacients amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva. Shen *et al.* van observar que en pacients que es van sotmetre a cirurgia per càncer del tracte gastrointestinal, sense centrar-se en la localització específica, si que s'apreciava una reducció significativa de la fuita anastomòtica amb l'administració d'immunonutrició. No obstant, quan es van centrar específicament en el càncer colorectal, van detectar una disminució significativa de les complicacions infeccioses i de la infecció de la ferida quirúrgica, però els resultats sobre la fuita anastomòtica no van anar en la mateixa línia. Tot i així, aquest metanàlisis va mostrar un major efecte de la immunonutrició sobre pacients amb càncer colorectal que en pacients amb neoplàsies a altres parts del tracte gastrointestinal (34). Aquestes observacions remarquen la importància de diferenciar la localització del tumor a l'hora d'avaluar l'impacte de la immunonutrició.

Pel que fa les fortaleses d'aquesta revisió sistemàtica, cal destacar que es va analitzar detingudament l'efecte de la immunonutrició sobre diferents complicacions postoperatòries en pacients amb càncer colorectal sotmesos a cirurgia electiva. Es van incloure més assajos clínics randomitzats que altres metanàlisis que avaluen les mateixes variables, així obtenint una mostra de pacients més gran i aportant una major credibilitat. D'altra banda, una de les limitacions principals d'aquesta revisió sistemàtica és la inevitable heterogeneïtat present entre els estudis inclosos. Per exemple, difereixen pel que fa les característiques dels pacients, l'estat nutricional d'aquests, la fórmula d'immunonutrició utilitzada, la durada del tractament, les dosis administrades, entre altres. Conjuntament, aquests factors contribueixen a la presència d'heterogeneïtat clínica i metodològica, les quals poden introduir diferències en l'efecte de la intervenció (heterogeneïtat estadística). D'altra banda, cal tenir en compte que en aquest metanàlisis s'han inclòs assajos clínics randomitzats que

presenten risc de biaix en algun dels aspectes analitzats i/o inclouen una mostra petita de participants, factors que poden disminuir la validesa dels estudis.

Tot i que la immunonutrició s'està utilitzant avui en dia a la pràctica clínica, encara s'observen moltes incògnites al respecte. Actualment existeix controvèrsia sobre el tipus de pacients que se'n podria beneficiar. Per exemple, Braga afirma que l'administració d'immunonutrició podria ser beneficiosa en qualsevol tipus de pacients que es sotmetin a cirurgia gastrointestinal major electiva, independentment del seu estat nutricional (7). No obstant, Giger-Pabst *et al.* no van observar disminució de les complicacions post-operatòries després d'administrar immunonutrició preoperatòria a pacients normo-nodrits amb tumors al tracte gastrointestinal (35). Es coneix que la malnutrició és un problema important en pacients amb neoplàsies gastrointestinals que es sotmeten a cirurgia ja que està associada a un major risc de complicacions post-quirúrgiques, un increment del temps d'estada hospitalària, una major taxa de reingrés i un major risc de mortalitat (36). Per tant, es desconeix si la immunonutrició és efectiva únicament en pacients desnodrits ja que contribuiria a millorar el seu estat nutricional, o si també resulta beneficiosa en pacients normo-nodrits. D'altra banda, també sorgeix la incògnita de si realment la immunonutrició té un major efecte que altres tipus de suport nutricional que contribueixin a corregir la desnutrició d'aquest tipus de pacients. Actualment, no hi ha suficients estudis que comparin els efectes de la immunonutrició enteral en front a altres tipus de suplementos nutricionals orals en pacients amb càncer colorectal, lo qual dificulta el fet de determinar si la immunonutrició exerceix un efecte més beneficiós. Endemés, també es desconeix quina és la composició més adequada de les fórmules immunomoduladores. Makay *et al.*, per exemple, no van apreciar una reducció significativa pel que fa les complicacions post-quirúrgiques ni el temps d'estada hospitalària amb l'administració d'àcids grassos omega-3 en el postoperatori de pacients sotmesos a cirurgia per càncer gàstric (37). Aquestes troballes mostren que no tots els components utilitzats en la immunonutrició exerceixen els mateixos efectes. Per tal d'analitzar l'eficàcia de les diferents fórmules immunomoduladores en pacients amb càncer colorectal, Jiang *et al.* van dur a terme un estudi de comparació indirecta en el qual es va observar que les fórmules a base de glutamina, mostraven una major probabilitat de reduir les complicacions post-operatòries i el temps d'estada hospitalària que les altres fórmules. Les fórmules a base d'arginina van resultar significativament més efectives en reduir

les complicacions infeccioses que la nutrició estàndard, i les que eren a base d'omega-3 van mostrar una tendència a reduir el temps d'estada hospitalària en comparació amb la nutrició estàndard. Aquest estudi aporta una orientació sobre la composició òptima de les fórmules immunomoduladores (38). No obstant, cal interpretar els resultats amb precaució ja que algunes estimacions van sorgir a partir d'un únic assaig clínic randomitzat i/o a partir d'estudis amb mostres petites de participants. Per tant, és necessari dur a terme més assajos clínics randomitzats amb mostres més grans, per tal de verificar el rol individual de cada immunonutrient en les fórmules d'immunonutrició i obtenir una composició òptima. Per acabar, tampoc s'ha arribat a un consens sobre el període i la durada d'administració d'immunonutrició, i encara no es té del tot clar en quins tipus de càncer la immunonutrició perioperatòria podria ser efectiva per reduir la morbimortalitat post-quirúrgica.

CONCLUSIONS

La immunonutrició és beneficiosa per a pacients amb càncer colorectal que es sotmeten a cirurgia colorectal electiva. Causa una disminució de les complicacions infeccioses, la incidència d'infecció de la ferida quirúrgica i el temps d'estada hospitalària. No obstant, sembla no tenir un major impacte que la dieta estàndard o altres suplementos nutricionals orals pel que fa la incidència de fuita anastomòtica. Tot i així, els resultats del metanàlisis s'han d'interpretar amb cautela ja que podrien estar influenciats per un biaix de publicació. Aquesta revisió encoratja l'ús d'immunonutrició en la pràctica clínica, tot i que evidencia la necessitat de dur a terme més assajos clínics randomitzats per intentar discernir quina és la composició òptima de les fórmules immunomoduladores, la quantitat adequada a administrar, el període i la durada d'administració més adequada, i el tipus de pacients que més se'n poden beneficiar. En definitiva, cal remarcar la necessitat de seguir investigant en aquest àmbit amb la finalitat d'obtenir un consens sobre l'ús de la immunonutrició en la pràctica clínica habitual.

REFERÈNCIES

1. OMS. Càncer [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019;**13**(2):109–31.
3. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;**11**(1).
4. Montminy EM, Jang A, Conner M, Karlitz JJ. Screening for Colorectal Cancer. *Med Clin North Am*. 2020;**104**(6):1023–36.
5. Tratamiento del càncer colorrectal [Internet]. Cancer.org. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-recto/tratamiento.html>
6. McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The impact of the type and severity of postoperative complications on long-term outcomes following surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;**97**:168–77.
7. Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;**15**(5):485–8.
8. Sánchez-Guillén L, Arroyo A. Immunonutrition in patients with colon cancer. *Immunotherapy*. 2020;**12**(1):5–8.
9. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). *J Parenter Enter Nutr*. 2020;**44**(5):742–67.
10. D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, Polom K, Marano L, Spagnoli L, et al. Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;**38**:153–9.
11. Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;**8**(8).
12. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*. 2018;**10**(11):1–31.

13. Arnau A, Walter L. Arginine - dependent immune responses. *Cell Mol Life Sci.* 2021;**78**(13):5303–24.
14. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019;**20**(20):1–21.
15. Hess JR, Greenberg NA. The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems: Potential clinical applications. *Nutr Clin Pract.* 2012;**27**(2):281–94.
16. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clin Nutr.* 2017;**36**(6):1457–64.
17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;**36**(1):11–48.
18. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;**36**(3):623–50.
19. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enter Nutr.* 2009;**33**(5):472–500.
20. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;**43**(3):659–95.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol.* 2021;**74**(9):790–9.
22. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. *Cochrane.* 2011; 1–639.
23. Manzanares Campillo M del C, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D, Martín Fernández J, Amo Salas M, et al. A randomised controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. *Cir y Cir (english Ed).* 2016;**85**(5):393–400.
24. Manzanares Campillo M del C, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova

- Rituerto D. A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. *Cir y Cir (English Ed)*. 2017;**85**(5):393–400.
25. Gomez Sanchez MB, Garcia-Talavera Espin N V, Sanchez Alvarez C, Zomero Ros AI, Nicolas Hernandez M, Gomez Ramos MJ, et al. PERIOPERATIVE NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS WITH COLORECTAL NEOPLASMS. *Nutr Hosp*. 2010;**25**(5):797–805.
 26. Lee SY, Lee J, Park H-M, Kim CH, Kim HR. Impact of Preoperative Immunonutrition on the Outcomes of Colon Cancer Surgery: results from a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2021.
 27. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today*. 2006;**36**(12):1063–8.
 28. Moriya T, Fukatsu K, Okamoto K, Shinto E, Ueno H, Hase K, et al. Effects of preoperative use of an immune-enhancing diet on postoperative complications and long-term outcome: a randomized clinical trial in colorectal cancer surgery in Japanese patients. *Clin Nutr*. 2014;**33**:S247.
 29. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2014;**101**(2):33–42.
 30. Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, Arroyo A, Aguilar M del M, Bellón M, et al. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc*. 2016;**30**(11):4946–53.
 31. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an Enhanced Recovery (ERAS) protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2016;**95**(21 CC-Complementary Medicine):e3704.
 32. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002;**132**(5):805–14.

33. Xu J, Sun X, Xin Q, Cheng Y, Zhan Z, Zhang J, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2018;**33**(3):273–83.
34. Shen J, Dai S, Li Z, Dai W, Hong J, Huang J. Effect of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: An Updated Systematic Review and. *Front Nutr.* 2022;**9**:1–15.
35. Giger-Pabst U, Lange J, Maurer C, Bucher C, Schreiber V, Schlumpf R, et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition.* 2013;**29**(5):724–9.
36. Sandrucci S, Beets G, Braga M, Dejong K, Demartines N. Perioperative nutrition and enhanced recovery after surgery in gastrointestinal cancer patients. A position paper by the ESSO task force in collaboration with the ERAS society (ERAS coalition). *Eur J Surg Oncol.* 2018;**44**(4):509–14.
37. Makay O, Kaya T, Firat O, Sozbilen M, Caliskan C, Gezer G, et al. Ω -3 Fatty Acids Have No Impact on Serum Lactate Levels After Major Gastric Cancer Surgery. *J Parenter Enter Nutr.* 2011;**35**(4):488–92.
38. Jiang X han, Chen X jie, Wang X you, Chen Y zhi, Xie Q qin, Peng J sheng. Optimal Nutrition Formulas for Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Bayesian Network Analysis. *Nutr Cancer.* 2020;**73**(5):775–84.