

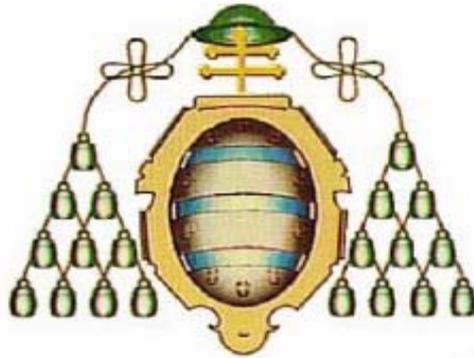
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

“EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO”

*María Luisa Aguilar Adame
Oviedo 2010*

TESIS DOCTORAL (que opta al grado de Doctor por la Universidad de Oviedo)



“EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO”

TESIS DOCTORAL (que opta al grado de Doctor por la Universidad de Oviedo)

Autor:

María Luisa Aguilar Adame

Directores:

Dr. José Luis Llorente Pendás

Dr. Faustino Nuñez Batalla

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

1.	INTRODUCCIÓN	8
1.1.	DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. SITUACIÓN DEL PROBLEMA.	8
1.2.	TUMORES DE CABEZA Y CUELLO	10
1.2.1.	EPIDEMIOLOGÍA	10
1.2.2.	ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	11
1.2.3.	HISTOLOGÍA	13
1.2.4.	LOCALIZACIONES ANATÓMICAS	14
1.2.5.	HISTORIA NATURAL Y CLÍNICA	15
1.2.6.	DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	16
1.2.7.	TRATAMIENTO	17
1.2.7.1.	CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA	18
1.2.7.2.	QUIMIOTERAPIA.	22
1.2.7.3.	UTILIDAD DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS Y DE SOPORTE.	24
1.2.8.	PRONÓSTICO	25
1.3.	ETIOPATOGENIA DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	26
1.3.1.	MÉCANISMOS DE LA DESNUTRICIÓN	27
1.3.2.	FACTORES ETIOPATOGÉNICOS	28
1.3.3.	MODIFICACIONES DEL GASTO ENERGÉTICO	36
1.3.4.	ALTERACIONES METABÓLICAS	37
1.4.	CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICIÓN	39
1.5.	DETECCIÓN DE DESNUTRICIÓN Y VALORACIÓN NUTRICIONAL	44
1.5.1.	EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL	44
1.5.1.1.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN.	45
1.5.1.2.	MÉTODOS DE CRIBAJE DE DESNUTRICIÓN.	64
1.5.2.	CRITERIOS DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO DE DESNUTRICIÓN.	68
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	70
3.	MATERIAL Y MÉTODO	73
3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES	74
3.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS TEST	75
3.3.	VARIABLES DESCRIPTIVAS	75
3.3.1.	VARIABLES CLÍNICAS	75
3.3.2.	VARIABLES PATOLÓGICAS	77
3.4.	VARIABLES TERAPEÚTICAS	78
3.4.1.	CIRUGÍA	78
3.4.2.	RADIOTERAPIA	79
3.4.3.	QUIMIOTERAPIA	80
3.5.	VARIABLES NUTRICIONALES	80
3.5.1.	ANTROPOMÉTRICAS	80
3.5.2.	ANALÍTICAS	82
3.5.3.	REFERIDAS	85
3.5.4.	INDICES NUTRICIONALES	85
3.5.5.	TEST ESTRUCTURADOS	85

3.6.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN -----	87
3.6.1.	MÉTODO DIAGNÓSTICO DE REFERENCIA-----	93
3.6.2.	TEST OVIEDO -----	96
3.7.	PROCESO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	97
4.	RESULTADOS-----	99
4.1.	CASUÍSTICA DE LOS PACIENTES A ESTUDIO-----	100
4.1.1.	VARIABLES DESCRIPTIVAS -----	100
4.1.1.1.	VARIABLES CLÍNICAS -----	100
4.1.1.3.	VARIABLES TERAPÉUTICAS -----	107
4.1.2.	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS -----	115
4.1.3.	VARIABLES ANALÍTICAS -----	130
4.1.4.	VARIABLES REFERIDAS-----	149
4.1.5.	INDICES NUTRICIONALES -----	150
4.2.	VALIDACIÓN DEL TEST OVIEDO -----	160
4.2.1.	RELACIÓN DE LAS VARIABLES DEL TEST CON EL ESTADO NUTRICIONAL -----	160
4.2.2.	INDICES DE FIABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TEST OVIEDO -----	163
4.2.3.	HERRAMIENTA INFORMÁTICA PARA LA APLICACIÓN DEL TEST OVIEDO-----	164
4.2.4.	COSTES DE TÉCNICAS DE LABORATORIO Y PROCEDIMIENTOS -----	165
4.3.	COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS -----	166
5.	DISCUSIÓN -----	170
5.1.	CONSIDERACIONES GENERALES DEL DIAGNÓSTICO DE LA DESNUTRICIÓN. -----	171
5.2.	EFICACIA DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS -----	172
5.3.	COMPARACIÓN DE LOS TEST UTILIZADOS. VALOR DIAGNÓSTICO. -----	174
5.4.	UTILIDAD DEL TEST OVIEDO. -----	177
5.5.	APLICACIONES DEL TEST OVIEDO. -----	178
6.	CONCLUSIONES -----	180
7.	BIBLIOGRAFÍA-----	182

A la memoria del Dr. Francisco Adame Gamero.

*“Señor, concédeme la fuerza para cambiar las cosas
que puedo cambiar, la paz para aceptar las que no
puedo y la sabiduría para distinguir la diferencia”*

AGRADECIMIENTOS

La línea de investigación que originó esta tesis ha sido desarrollada en el Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de Oviedo.

El estudio se realizó en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Los datos fueron obtenidos, con la inestimable ayuda del personal de enfermería, auxiliares y técnicos del Servicio, que colaboraron en la obtención de las muestras de sangre y parámetros antropométricos de los pacientes a tratamiento.

Por lo que para mí ha supuesto este trabajo de investigación quiero expresar mi más sincero agradecimiento a:

JOSÉ LUIS LLORENTE PENDÁS por impulsar el diseño de esta tesis, fijar directrices y aportar sus ideas y conocimientos. Desarrollar con él este trabajo ha sido un placer por sus inestimables aportaciones e infinita paciencia.

FAUSTINO NÚÑEZ BATALLA por su dedicación y por transmitirme el tesón y la voluntad para progresar y seguir adelante, incluso en los malos momentos.

RAMÓN ALONSO PANTIGA por su estímulo para comenzar este trabajo durante mi formación como residente y concluirlo una vez finalizada esa etapa, aportando sus ideas y facilitando en todo momento su desarrollo. Ha sido una de las personas que más ha aportado a mi formación como persona, como médico y como especialista en Oncología Radioterápica.

A todas las personas que me han ayudado y animado, particularmente a M. Ángeles de la Rúa Calderón, José Ignacio Millán Castro, Ana Alonso García, Pedro Sánchez Galiano, Gema Fernández Rivero y María Fueyo Díaz.

A mis padres por su ejemplo de constancia y entrega a su profesión, su apoyo en todos los momentos de mi vida y su amor incondicional.

A mi hermana, Marta por quererme y estar siempre a mi lado.

A mi marido, Francisco por su estímulo para llevar a cabo este trabajo.

Y por supuesto, a mi hija Marta, razón y motor de mi vida.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Desnutrición en el paciente oncológico. Situación del problema.

En España la incidencia aproximada de cáncer es de unos 320 hombres y de unas 290 mujeres por cada 100.000 habitantes, lo que se traduce en unos 150.000 nuevos casos al año¹ y existe una previsión de aumento de frecuencia del 30-40% a lo largo de los próximos años. Sin embargo, presenta una mejoría de los índices de mortalidad, principalmente por un diagnóstico precoz y un mejor tratamiento oncológico y de sostén, dentro del que se encuentra el soporte nutricional. No obstante, la incapacidad de mantener un adecuado estado de nutrición es un problema común en el paciente oncológico y cobra mayor importancia en los tumores de cabeza y cuello.

Los pacientes que padecen cáncer, además de su padecimiento primario, sufren en gran medida desnutrición. Existen varios niveles de desnutrición y debido a la enfermedad se puede llegar a un grado extremo que es referido con el nombre de «caquexia» o síndrome caquético. Todavía se desconoce la etiología del padecimiento, pero se expresa en forma de desnutrición proteica y calórica en la cual el paciente disminuye de peso por una pérdida de masa celular corporal.² La desnutrición energético-proteica o calórico-proteica sobreviene cuando la cantidad disponible de energía o proteínas es insuficiente para cubrir las demandas metabólicas y, por tanto, da lugar al deterioro de los procesos fisiológicos normales.

La deficiencia proteica puede ser consecuencia de una pobre ingesta, del aumento de las demandas metabólicas o al incremento de sus pérdidas. Todos estos factores concurren en mayor o menor grado en el curso de la enfermedad oncológica. No sólo el déficit proteico influye en este tipo de desnutrición, depende también de la ingesta energética en relación con la ingesta proteica, ya que la utilización eficaz de las proteínas requiere energía procedente de calorías no proteicas.³

La desnutrición constituye un problema de gran importancia en el ámbito de la oncología puesto que los pacientes con cáncer tienen una elevada incidencia de malnutrición⁴. El cáncer y sus tratamientos pueden inducir la aparición de malnutrición hasta en el 40-80% de los pacientes neoplásicos en el curso de la enfermedad⁵, y se estima que entre el 20 y el 33% de los pacientes oncológicos fallecerá por los efectos directos o indirectos de la malnutrición^{6,7}. Es decir, la desnutrición se relaciona estrechamente con el cáncer. El grado de relación varía con el tipo de tumor, el estadio tumoral y con el tipo de tratamiento utilizado. En el momento del diagnóstico más del 80% de los pacientes con cáncer de aparato digestivo, especialmente de estómago o páncreas, presentan pérdida de peso, mientras que ésta sólo aparece en el 31% a 40% de los portadores de cáncer de mama o de cánceres hematológicos. En situación intermedia se encuentran los pacientes con cáncer de colon, pulmón y próstata, de los cuales el 48%-61% presentan pérdida ponderal al diagnosticarse la enfermedad⁸. Esta relación con el tipo tumoral se hace menos patente cuando la enfermedad está avanzada momento en el que una mayoría de los pacientes padecen desnutrición grave debida a caquexia cancerosa.

En cuanto al tipo de tratamiento, la radioterapia de cabeza y cuello y la cirugía que conlleva resección de partes importantes del aparato digestivo son los que inducen mayor desnutrición.

Los tumores de cabeza y cuello se desarrollan en la superficie mucosa que recubre la cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, seno maxilar, glándulas salivales, glándula tiroidea y laringe^{9,10}. Este tipo de cáncer ocupa el sexto lugar de los tipos de cáncer en el mundo¹⁰. Algunos estudios muestran malnutrición en un 35 y un 50% de los pacientes, particularmente en aquellos con carcinoma de células escamosas del área orofaríngea e hipofaríngea^{11,12}.

Son muy pocos los trabajos que hacen referencia a la prevalencia o incidencia de malnutrición a lo largo de la enfermedad neoplásica, a pesar de la gran frecuencia con que aparece la desnutrición en el paciente con cáncer. Los pioneros fueron los del grupo americano ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)⁸ y el de *Tchekmedyan* de 1995¹³. En el primero estudiaron la pérdida de peso en más de 3.000 pacientes oncológicos, y aunque se le critica que no incluyeran pacientes con tumores de cabeza y cuello que son de los pacientes en que la malnutrición es más frecuente, es un trabajo de referencia. Separaron a los pacientes en 3 grupos según la frecuencia de pérdida de peso y los resultados que obtuvieron fueron los que se muestran en la Tabla I.

<i>Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor</i>				
<i>Tumor</i>	<i>N.º enfermos</i>	<i>Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)</i>		
		<i>1-5%</i>	<i>5-10%</i>	<i>> 10%</i>
Ca. Gástrico	317	21%	31%	33%
Ca. Páncreas	111	29%	28%	26%
Ca. Pulmón no microcítico	590	25%	21%	15%
Ca. Pulmón microcítico	436	23%	20%	14%
Ca. Próstata	78	28%	18%	10%
Ca. Colon	307	26%	14%	14%
LNH de alto grado	311	20%	13%	15%
Sarcomas	189	21%	11%	7%
L. Ag. no linfoblástica	129	27%	8%	4%
Ca. Mama	289	22%	8%	6%
LNH bajo grado	290	14%	8%	10%

Tabla I. Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor⁸

***Modificado de DeWys y cols. Am J Med 1980; 69:491-497. LNH: linfoma no Hodgkin.**

L: leucemia

Tchekmedyan estudió los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos de consultas externas, observando que en el 54% de los pacientes había disminución del apetito y que hasta en el 74% podía aparecer de pérdida de peso. Recientemente, en 2003, *Laviano* y cols. presentaron un estudio sobre la incidencia de la pérdida de peso en pacientes oncológicos según la localización tumoral¹⁴. Los resultados se exponen en la Tabla

II.

Incidencia de pérdida de peso	
Incidencia de pérdida de peso en cánceres de diferentes localizaciones	
Localización tumoral	Incidencia pérdida de peso (%)
•Páncreas	83
•Gástrico	83
•Esófago	79
•Cabeza y cuello	72
•Colorrectal	55–60
•Pulmón	50–66
•Próstata	56
•Mama	10–35
•Población General con Cáncer	63

Tabla II. Incidencia de pérdida de peso en cánceres de diferentes localizaciones¹⁴.
Tomado de Laviano y cols. *Nature Clin Pract Oncol* 2005. 2(3):158

El paciente con cáncer de cabeza y cuello manifiesta más problemas para la alimentación porque los sitios afectados por el cáncer son las áreas donde se inicia la ingestión de alimentos y el proceso de nutrición.

Identificar de forma precoz a los pacientes malnutridos o en riesgo de estarlo y tratarlos con las recomendaciones o el soporte nutricional adecuado puede dar como resultado una mejoría de la eficacia de los tratamientos realizados, disminuir las complicaciones y, desde luego, incrementar su calidad de vida.

1.2. Tumores de cabeza y cuello

1.2.1. Epidemiología

Los tumores de cabeza y cuello representan el 9% de todas las neoplasias y suponen menos del 4 % de muertes por cáncer en Estados Unidos. En el sudeste asiático este tipo de enfermedad es responsable del 20% de todas las muertes relacionadas con el cáncer^{13,15}. La incidencia de estos tumores es 4 veces más alta en varones que en las mujeres y se incrementa con la edad, presentándose en la mayoría de los casos, en la población masculina de entre 50 y 60 años de edad. Los tumores que aparecen en individuos jóvenes suelen tener un comportamiento más agresivo. Las mujeres con síndrome de *Plumer-Vinson* tienen un mayor riesgo de aparición de tumores de cabeza y cuello^{13,15}.

Existen amplias variaciones de la incidencia de este tipo de cáncer en diferentes áreas geográficas y según sea la localización anatómica que se analice. Así, el riesgo de padecer cáncer de laringe es de entre 2 y 6 veces más alto en la India que en los países escandinavos. La alta incidencia de estos tumores en los países asiáticos es debido a la prevalencia de diferentes factores de riesgo que posteriormente se analizarán con detalle, pero que de forma resumida se centra en el consumo del betel y en la costumbre de

masticar tabaco, mientras que en los países industrializados el riesgo de esta neoplasia se relaciona con el hábito de fumar y la ingesta de alcohol. Entre las mujeres de ámbito rural, el cáncer de cavidad oral se relaciona con el consumo de rapé^{13,17}.

Los tumores de nasofaringe son otra localización con diferencias geográficas. Existen zonas endémicas en el sur de China, en el Norte de África y en algunas regiones del hemisferio norte, en las que existe un alto consumo de alimentos ahumados. Cuando los miembros de estas comunidades emigran hacia zonas de menor riesgo, la incidencia de estos tumores se reduce pero es superior a la existente en la población de destino. Los tumores de nasofaringe en las regiones citadas también se han asociado con la infección por el virus de *Epstein-Barr*^{13,16}.

Las localizaciones de cáncer de cabeza y cuello que se presentan con mayor frecuencia son los tumores de la cavidad oral, los de laringe y los de faringe.

1.2.2. Etiología y factores de riesgo

Entre los factores de riesgo debemos destacar el consumo de tabaco y alcohol, la radiación ultravioleta, algunas infecciones víricas y otras exposiciones ambientales^{17,20,21}.

Tabaco

La incidencia del cáncer de cabeza y cuello se asocia claramente con el consumo de tabaco; de hecho estos tumores son 6 veces más frecuentes entre fumadores. El riesgo de aparición de cáncer de laringe aumenta de forma lineal con la edad y la intensidad del consumo de tabaco. El riesgo de aparición de esta enfermedad está claramente aumentado en grandes fumadores y en aquellos que consumen cigarrillos sin filtro y tabaco negro.

Los fumadores de pipa o de cigarrillos tienen un mayor riesgo de aparición de tumores en la cavidad oral, porque con gran frecuencia desarrollan lesiones premalignas en dicha localización como consecuencia de la acumulación de lesiones cromosómicas a lo largo del tiempo, que acaban por potenciar la transformación del epitelio en un tumor invasivo.

El tabaco produce lesiones genotípicas irreversibles en las células de los epitelios que están expuestos al mismo. Su acumulación es la responsable de la transformación neoplásica y explica, por una parte, el riesgo de una recurrencia local tras un tratamiento radical y, por otra, la aparición de segundos tumores primarios en el tracto aéreo digestivo, fenómeno que acontece en alrededor de un 20% de los pacientes^{15,18}.

Alcohol

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para la aparición de tumores de laringe y faringe. Aunque es un factor de riesgo menos potente que el tabaco, en la mayoría de los enfermos coinciden ambos factores de riesgo, los cuales ejercen un efecto sinérgico. Al mismo tiempo, un alto consumo del alcohol predispone a la malnutrición de los pacientes y a la aparición de déficit de oligoelementos que potencian la pérdida de la capacidad de control de la transformación de algunas células epiteliales.

Exposición a la radiación ultravioleta

La exposición prolongada a la luz solar predispone a la formación de tumores de piel y, en el área que nos ocupa, a neoplasias de labio. Este tipo de tumores es más frecuente en aquellas personas que trabajan durante muchas horas a la intemperie, como agricultores, pescadores o los trabajadores de la construcción.

Exposición ambiental

Un pequeño porcentaje de tumores de cabeza y cuello es atribuible a algunas exposiciones ambientales como en el caso de los tumores del seno maxilar, que se han asociado con la exposición al níquel, los adenocarcinomas nasosinuales con el polvo de madera, o la exposición al petróleo con el cáncer de faringe.

Exposición a la radiación ionizante

Este tipo de exposición se ha asociado con los tumores de las glándulas salivales y del tiroides.

Infecciones víricas

Como se comentó anteriormente, existe una clara asociación entre la infección por el virus de *Epstein-Barr* y la aparición de tumores de la nasofaringe. Existen otras asociaciones entre el virus de papiloma y el cáncer de laringe, y no es tan evidente esta asociación en el caso del virus del herpes simple. Estos virus poseen un conjunto de proteínas y genes que interactúan con el gen p53 produciendo mutaciones o bien represión de su transcripción^{18,19}.

Defectos nutricionales

Algunos estudios han apuntado que las dietas ricas en vitamina A, betacaroteno y α -tocoferol reducen el riesgo de aparición de tumores de cabeza y cuello.

Predisposición genética

A pesar de existir este conjunto de factores que predisponen a la aparición de los tumores de cabeza y cuello es preciso que haya una predisposición genética que facilite que se acumulen las distintas alteraciones genéticas inducidas por los carcinógenos y no sean reparadas. Esta predisposición genética englobaría diferentes aspectos entre los que se deben comentar una predisposición familiar hereditaria, la existencia de anomalías en los mecanismos de reparación del ADN, las alteraciones metabólicas secundarias a los propios carcinógenos y a un déficit en la respuesta inmunitaria del huésped. Respecto a esto algunos autores han puesto de manifiesto una pérdida de la actividad de la microglutathion-S-transferasa en los pacientes fumadores y que padecen un cáncer de laringe. La citada enzima tiene la misión de desintoxicar las células de las sustancias carcinogénicas. También se ha descrito entre pacientes fumadores un descenso de los niveles de folatos que contribuiría a una mayor sensibilidad de las células epiteliales a determinados carcinógenos.

Algunos autores han evidenciado una eliminación del locus D3F15S2 del cromosoma 21 en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. De igual modo se ha postulado que la primera alteración que se instaura en la transformación neoplásica de estos tumores es la pérdida de un alelo en el brazo corto del cromosoma 3 y posteriormente del cromosoma 9. También se ha descrito que la pérdida de enzimas reparadoras del ADN que condiciona la instauración de inestabilidad de microsatélites es un fenómeno temprano en la transformación neoplásica de los epitelios que posteriormente generan el tumor. Las mutaciones del gen supresor p53 son un fenómeno más tardío en la carcinogénesis de los tumores de cabeza y cuello^{15,18}.

Lesiones premalignas

La leucoplasia y la eritroplasia son marcadores del inicio de la transformación neoplásica de un epitelio estratificado y son muy frecuentes en la cavidad oral y laringe. En estas lesiones se han podido detectar las primeras alteraciones cromosómicas que acontecen en la malignización de un epitelio, y cómo a pesar de inducir con un tratamiento una transformación fenotípica la lesión vuelve a reaparecer por existir cambios genotípicos irreversibles^{15,18}.

1.2.3. Histología

La gran mayoría de los tumores de cabeza y cuello son carcinomas escamosos, como corresponde al originarse en epitelios poliestratificados con diferenciación escamosa. Existe una clara correlación entre el grado de diferenciación histológico, el de agresividad local y la capacidad de generar metástasis a distancia.

Los tumores no epidermoides se originan básicamente en las glándulas salivales especialmente en la parótida y acostumbra a ser adenocarcinomas. También es posible encontrar tumores con diferenciación glandular en la nasofaringe, en las fosas nasales y en el seno maxilar. Otro tipo histológico es el linfoma que puede detectarse en las áreas del anillo de Waldeyer (amígdalas, paladar blando, nasofaringe y base de lengua). En la nasofaringe existe un tipo histológico denominado linfoepitelioma, constituido por células de carcinoma escamoso mal diferenciado y un infiltrado linfocitario. De forma infrecuente existen sarcomas de la mandíbula, melanomas cutáneos o en las fosas nasales o en la cavidad oral y metástasis de otros tumores de la economía, siendo el primario más frecuente el tumor de pulmón^{20,21}.

1.2.4. Localizaciones anatómicas

La región anatómica de cabeza y cuello es compleja, pero podemos resumirlas como se ilustra en la Tabla III.

Localización	Sublocalización
Fosas nasales y senos paranasales	Senos etmoidales Senos esfenoidales Seno frontal Senos maxilares
Labio y cavidad oral	Labio Mucosa bucal Encía Trígono retromolar Suelo de boca Paladar duro Lengua: 2/3 anteriores
Laringe	Supraglotis Bandas ventriculares Epiglotis Aritenoides Repliegue aritenoepiglótico Glottis Subglottis
Faringe	Orofaringe: Base de la lengua y vallecúlas Paladar blando Amígdala Pilares amigdalinos Hipofaringe: seno piriforme Nasofaringe
Glándulas salivales	Parótida Submaxilar Sublingual

Tabla III. Localizaciones anatómicas de la región de cabeza y cuello

Este tipo de tumores tiene, en general, una especial propensión para producir metástasis ganglionares. Se esquematizan las estaciones ganglionares agrupándolas en 7 niveles²³:

- Nivel I: incluye el triángulo submentoniano y submandibular.
- Nivel II: incluye las cadenas yugulares superiores que se extienden desde la base del cráneo hasta la bifurcación carotídea o hueso hioides, y dorsalmente hasta el borde posterior del esternocleidomastoideo.
- Nivel III: corresponde a los grupos ganglionares de la cadena yugular media que se extienden desde el hueso hioides hasta el músculo omohioideo o el límite inferior del cartílago cricoides.
- Nivel IV: corresponde a la zona existente entre el cartílago cricoides y la clavícula. Contiene los ganglios linfáticos yugulares inferiores.

- Nivel V: corresponde a la zona triangular posterior que se extiende desde el esternocleidomastoideo en la vertiente anterior, el músculo trapecio en su borde posterior y el músculo omohioideo en su borde inferior. Contiene los ganglios linfáticos espinales accesorios y cervicales transversos.
- Nivel VI: contiene los nódulos linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales que se encuentran en el compartimento central anterior al hueso hioides y por encima de la escotadura supraesternal en su parte inferior.
- Nivel VII: Contiene los nódulos linfáticos inferiores a la escotadura supraesternal en el mediastino superior.

1.2.5. Historia natural y clínica

La mayoría de los tumores de cabeza y cuello tienen una evolución locorregional, acostumbran a tener un crecimiento local y con relativa facilidad desarrollan metástasis en los diferentes grupos ganglionares según sus territorios de drenaje.

En el área de la cabeza y el cuello existe un gran número de estructuras vitales en un reducido espacio, de tal modo que el crecimiento de una lesión en estas zonas debería motivar sintomatología en los pacientes con una cierta prontitud. No obstante, el prototipo de enfermo que presenta este tipo de tumores acostumbra a pertenecer a un estrato social bajo, de mediana edad, con hábito enólico y tabáquico importante, con cierto grado de desnutrición y descuido personal, que no acostumbra a valorar su sintomatología en la etapa inicial de su proceso y por esta razón suelen ser diagnosticados con un tumor avanzado.

En algunos casos los síntomas iniciales son insidiosos y poco específicos como puede acontecer en el caso de los tumores de los senos paranasales o en el vestíbulo nasal, que acostumbran a originar cefalea frontal o sensación de taponamiento nasal, síntomas que frecuentemente son interpretados como de origen inflamatorio. La presencia de otalgia o la pérdida de audición pueden ser motivadas por un tumor de nasofaringe. La existencia de dolor y/o dificultad para deglutir puede ser síntoma de una neoplasia de cavidad oral, hipofaringe o laringe. Un síntoma común de las neoplasias de laringe es la alteración de la voz y la disfonía. Los tumores de la cavidad oral y la orofaringe pueden manifestarse como una lesión ulcerada o bien existir un desplazamiento de las estructuras normales de la zona debido a un crecimiento submucoso del tumor. La presencia de esputos hemoptoicos es un signo común de los tumores de supraglotis, pero también es obligado descartar patología del árbol bronquial.

Puesto que los tumores de cabeza y cuello desarrollan con relativa facilidad metástasis ganglionares, la existencia de una adenopatía dura en el cuello de más de 15 días de evolución y que tiene tendencia a crecer debe alertar al clínico sobre la posible presencia de una tumoración y proceder a una exploración detallada del área otorrinolaringológica para descartar un tumor. Si la exploración no aporta ninguna información es preciso realizar una punción con aguja fina o una exéresis en el caso de que ésta última no sea informativa para llegar a un diagnóstico de certeza.

Aunque el cáncer de cabeza y cuello suele producir sintomatología secundaria a su extensión locorregional, en algunas ocasiones pueden dar lugar a metástasis a distancia. Generalmente, los tumores de naso e hipofaringe y de la laringe supraglótica suelen producir el mayor índice de metástasis a distancia. Los tumores de la glotis raramente se diseminan. Los tumores localmente avanzados que presentan una gran afectación ganglionar tienen una mayor tendencia a metastatizar en comparación con aquellos que tienen un mínimo tamaño. Los órganos que con mayor frecuencia pueden afectarse son el pulmón, el hígado y los huesos^{20,21}.

1.2.6. Diagnóstico y estadificación

Ante la sospecha de un tumor de cabeza y cuello se debe elaborar una historia clínica detallada que debe englobar una anamnesis del área ORL. Debe realizarse un minucioso examen físico de las fosas nasales, la cavidad oral, la faringe, la laringe, la palpación del suelo de la boca, de toda la lengua y del resto de mucosas de la cavidad oral. Para explorar la nasofaringe, la laringe y la hipofaringe es necesario utilizar técnicas de endoscopia directa o indirecta. La exploración física debe incluir la palpación de todos los territorios de drenaje linfático del cuello. El diagnóstico definitivo se fundamentará en una biopsia (incisional o excisional) del tumor primario y su posterior estudio histológico para confirmar la naturaleza de la misma.

Las exploraciones complementarias más útiles son la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) del cuello que permiten determinar con mayor precisión la extensión locorregional de la tumoración y definir la existencia de un compromiso con las estructuras vasculares y óseas vecinas. La tomografía por emisión de positrones (PET), últimamente asociado al TAC (PET-TAC), puede tener utilidad en el diagnóstico de un tumor primario oculto en las metástasis cervicales de origen desconocido. En la estadificación de los tumores de cabeza y cuello es importante porque su tratamiento varía en función de su localización y extensión por lo que se recomienda completar el estudio de extensión con una TAC (que permite descartar metástasis o un segundo tumor pulmonar) y una ecografía abdominal en los tumores avanzados^{20,21}. Sobre los resultados de las exploraciones comentadas se realiza el diagnóstico y la estadificación. Esta última está basada en el sistema TNM propuesta por la *Internacional Union Against Cancer* (UICC)²². En los Estados Unidos se utiliza la clasificación propuesta por la *American Joint Comité on Cancer* (AJCC)²³, que es muy similar a la de la UICC, que es la que se expone en la Tabla IV ya que es la de uso común en nuestro servicio de radioterapia.

<i>Clasificación de la UICC de los tumores de cabeza y cuello</i>			
Tumor primario(T)*			
T-is: T-is:carcinoma in situ			
T-1: tumor con un tamaño igual o inferior a 2 cm., o bien confinado a la localización de origen			
T-2: tumor con un tamaño comprendido entre 2 y 4 cm., o con extensión a una estructura subyacente			
T-3: tumor con un tamaño superior a 4 cm., extensión a estructuras adyacentes , fijación de cuerda vocal			
T-4: tumor con invasión a estructuras adyacentes profundas (piel, músculo, hueso, cartilago tiroideo, base de cráneo, pares craneales)			
Ganglios linfáticos regionales (N)			
N-0: ausencia de ganglios regionales palpables			
N-1: metástasis en un único ganglio cuyo tamaño es igual o inferior a 3 cm.			
N-2: N-2 a: metástasis en un único ganglio con un tamaño comprendido entre 3 y 6 cm.			
N-2 b: metástasis ipsilateral en más de un ganglio cuyos tamaños no superen los 6 cm.			
N-2 c: metástasis bilateral o contralateral en uno o más ganglios cuyos tamaños no superen los 6cm			
N-3: metástasis ganglionar cuyo tamaño sea superior a 6 cm.			
Metástasis a distancia (M)			
M-0: ausencia de metástasis a distancia			
M-1: presencia de metástasis a distancia			
Clasificación por estadios			
Estadio 0:	Tis	N-0	M-0
Estadio I:	T-1	N-0	M-0
Estadio II:	T-2	N-0	M-0
Estadio III:	T-3	N-0	M-0
Cualquier	T-1,T-2	N-1	M-0
Estadio IV :	IV-A :	T-4	N-0,1,2
	IV-B :	Cualquier T,	N-3
	IV-C :	Cualquier T,	Cualquier N
			M-1
*Los tumores de laringe, faringe, senos paranasales y nasofaringe tienen su propia clasificación del T.			

Tabla IV. Clasificación de la UICC de los tumores de cabeza y cuello²².

*Modificada de Sobin y col. En: *TMN Classification of Malignant Tumours*. 21-56. Wiley-Liss. New York. 2002

1.2.7. Tratamiento

El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello varía en función de la localización de cada tumor que se considere. Sin embargo, para conseguir los mejores resultados se precisa de una estrategia multidisciplinaria que coordine todos los recursos terapéuticos^{20,19,21}.

Las armas terapéuticas que son útiles para el tratamiento de estos tumores son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La rehabilitación también tiene un papel importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a cirugía. Los tumores de cabeza y cuello deben ser tratados con una terapia curativa utilizando cirugía y/o radioterapia, o bien una combinación de ambas.

Aunque la quimioterapia ha permitido obtener algunos buenos resultados en ciertas localizaciones tumorales, ésta debe ser considerada aún una alternativa básicamente de uso paliativo, con la excepción del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento de los tumores localmente avanzados de nasofaringe y laringe.

Los estadios I y II de la mayoría de las localizaciones pueden ser tratados mediante resección o radioterapia. Sin embargo, el abordaje terapéutico para cada paciente debe ser diseñado en el seno de un equipo multidisciplinar¹⁶.

1.2.7.1. Cirugía y radioterapia

La cirugía y la radioterapia son las dos modalidades clásicas de tratamiento que permite efectuar un tratamiento locorregional de la enfermedad. En general aquellos tumores de pequeño tamaño pueden ser tratados tanto con cirugía como con radioterapia porque en general ambas modalidades permiten asumir una tasa similar de control locorregional del proceso.

La elección del tipo de terapia depende de diversos factores entre los que debemos mencionar la localización del tumor, las disponibilidades de cada centro asistencial y las preferencias del enfermo. Al elegir una terapéutica o una combinación de tratamientos para combatir una neoplasia se debe tener en cuenta la probabilidad de erradicar la enfermedad, mantener la función del órgano afecto y conservar el aspecto físico del paciente. La radioterapia radical permite conseguir la curación en el 80%-90% de las lesiones de labio, lengua, amígdala y laringe estadio I y II, bien con irradiación externa o intersticial. Del mismo modo la cirugía radical puede conseguir unos resultados similares pero con un mayor grado de mutilación y en algunas localizaciones como la laringe con una marcada alteración de la voz.

En el caso de tumoraciones de mayor volumen, con riesgo de invasión de estructuras vecinas y que en muchos casos se acompaña de afectación ganglionar microscópica, es importante combinar un tratamiento quirúrgico con radioterapia. A pesar de no existir acuerdo unánime sobre la mejor secuencia terapéutica ni la extensión de la misma, en aquellos tumores accesibles, existe la tendencia de proceder a una primera maniobra quirúrgica y, en función de los hallazgos detectados en el estudio histológico, realizar un tratamiento complementario con radioterapia^{16,20}.

Alrededor de un 40%-60% de los casos con un tumor de cabeza y cuello son curados con el tratamiento combinado. No obstante, más de un 40% de los pacientes asistidos en un hospital general son diagnosticados en un estadio avanzado y con facilidad desarrollan una recurrencia locorregional o metástasis a distancia tras un tratamiento local inicial. La mayor parte de esos pacientes fallecen a consecuencia de la recidiva loco-regional de la neoplasia, que comporta un deterioro notable de su calidad de vida^{18,20,21}.

Principios del tratamiento quirúrgico

La cirugía pretende eliminar cualquier vestigio de enfermedad tumoral. Por esta razón el tratamiento quirúrgico debe tratar todo el volumen del tumor local, realizando una exéresis lo más amplia posible, con unos márgenes de seguridad apropiados. Sin embargo, en los estadios iniciales de algunas localizaciones tumorales como puede ser el de glotis, el tratamiento quirúrgico con láser puede establecerse como una alternativa curativa válida con mínimas secuelas, máxima funcionalidad y un adecuado control de la enfermedad^{20,21}.

El tratamiento quirúrgico también debe tratar las cadenas de drenaje linfático en las que pueden existir micrometástasis del tumor. Existen 3 modalidades de vaciamiento ganglionar cervical¹⁹:

- Vaciamiento ganglionar cervical radical. En este tipo de procedimiento se extirpan todos los ganglios de la región correspondiente (niveles I al V) junto con la vena yugular interna, el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo. Entre sus indicaciones destacamos:

- afectación ganglionar N3 o rotura capsular evidente
- tras la radioterapia con respuesta objetiva locorregional
- tras radioterapia radical con respuesta completa del primario y un resto a nivel ganglionar
- al constatarse afectación ganglionar cervical en un vaciamiento selectivo.

- Vaciamiento ganglionar cervical funcional. En este procedimiento se extirpan únicamente las estructuras ganglionares, evitando la exéresis del esternocleidomastoideo, el nervio espinal y la vena yugular interna, si bien existen algunas modalidades que únicamente evitan la exéresis de alguna de estas estructuras. Entre sus indicaciones destacamos:

- Cuando clínicamente no se sospecha rotura capsular (N-0, N-1, N-2)
- Casos con enfermedad mínima local.

- Vaciamiento ganglionar cervical selectivo. Este tipo de procedimiento consiste en la exéresis de determinados grupos ganglionares y está justificado en el tratamiento de tumores de pequeño tamaño. Se distinguen 3 modalidades:

- Lateral: consiste en la extracción de los ganglios de los niveles II a IV.
- Posterolateral: consiste en la extracción de los ganglios de los niveles II a V.
- Supraomohioideo: consiste en la extracción de los grupos de los niveles I a III.

La utilización progresiva de la disección del ganglio centinela puede permitir en un futuro obviar un gran número de vaciamientos cervicales en el caso de que el examen del citado ganglio sea negativo para metástasis.

El tratamiento quirúrgico puede conllevar una elevada morbilidad porque produce deformidades importantes, pérdida de la función de algunos órganos (de la voz en el caso de laringectomía, del habla en el caso de resecciones masivas de lengua), dolor en la cintura escapular como consecuencia de la parálisis del nervio espinal, o la aparición de fístulas y déficit de sustancia que pueden ser paliados con métodos quirúrgicos reconstructivos especiales, tales como colgajos regionales o libres.

Principios del tratamiento con radioterapia

La radioterapia pretende esterilizar todas las células tumorales del volumen a tratar. El efecto biológico de esta terapia consiste en inducir una lesión letal que produzca la muerte de la célula. La dosis a administrar depende de la carga tumoral a la cual debe enfrentarse el tratamiento con irradiación. Cuanto menor sea el volumen tumoral a tratar mayor será la probabilidad de controlar la enfermedad^{20,21}.

Existen diferentes formas y fuentes de radiación ionizante utilizadas en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello. En los tratamientos de radioterapia externa se utilizan los rayos X y los electrones producidos por los aceleradores lineales y la radiación gamma producida por el ⁶⁰Co. En los tratamientos con braquiterapia se utilizan implantes intersticiales con carga diferida de ¹⁹²Ir²¹.

Entre las mejores técnicas desarrolladas en los últimos años en radioterapia externa cabe destacar la irradiación con campos asimétricos de confluencia no divergente^{24,25} y la planificación tridimensional con sistemas de intensidad modulada, que permite realizar técnicas no estándar de irradiación en las que se respeta la parótida contralateral^{26,27}, evitándose de esta forma la xerostomía postirradiación. La incorporación de la TAC y RM al uso de sistemas de planificación tridimensional nos permite un mejor conocimiento y localización de los volúmenes diana que hemos de tratar.

Dentro del ámbito de la radioterapia externa diferenciamos distintas modalidades de tratamiento en razón de la finalidad y de los fraccionamientos utilizados:

○ Radioterapia de intención radical

-Radioterapia radical estándar. Se administra una fracción diaria de 2 Gy, durante 5 días a la semana, hasta alcanzar una dosis final de 70 Gy en 7 semanas.

-Fraccionamientos alterados. El objetivo final de la modificación del fraccionamiento estándar es obtener una ganancia terapéutica basada en la diferente respuesta entre los tumores y los tejidos sanos a diferentes esquemas de radioterapia fraccionada. Teóricamente con el fraccionamiento (administrando varias fracciones al día de menor tamaño del habitual) es posible incrementar la dosis total sin aumentar las complicaciones tardías. Con el fraccionamiento acelerado, en el que se reduce la duración total de la radioterapia, manteniendo la dosis total, se puede minimizar la repoblación tumoral durante la irradiación, aumentando las probabilidades de control tumoral para dosis similares. Un estudio aleatorizado del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) ha encontrado que el hiperfraccionamiento y la sobredosificación concomitante son superiores, respecto al control local, a la radioterapia estándar, con aumento de la toxicidad aguda pero no de la tardía²⁸.

1.-Radioterapia hiperfraccionada: el esquema habitual es la administración de 2 fracciones diarias de 1,1 Gy a 1,2 Gy, 5 días a la semana, hasta alcanzar una dosis de 81,6 Gy en 7 semanas.

2.- *Hiperfraccionamiento acelerado mediante la sobredosificación concomitante*: se administran fracciones diarias de 1,8 Gy, 5 días a la semana y un campo reducido para sobredosificar en la segunda fracción diaria de 1,5 Gy durante los últimos 12 días de tratamiento hasta alcanzar 72 Gy en 42 fracciones durante 6 semanas. Este régimen fue inicialmente propuesto por el Hospital *MD Anderson de Houston*^{29,30}.

3.- *Radioterapia hiperfraccionada acelerada con descanso intermedio*: fue propuesta por *Wang del Massachussets General Hospital*. Se administran 2 fracciones diarias de 1,6 Gy, 5 días a la semana. A los 38,4 Gy o a los 48 Gy (si se hace sobredosificación desde el inicio) se procede a un descanso de 11-14 días y en una segunda parte se alcanza la dosis final de 67,2-70Gy^{31,32}.

4.- *CHART*: fue introducido por el Hospital de *Mount Vermon*. Se administran 3 fracciones diarias de 1,5 Gy y en 12 días consecutivos se da una dosis total de 56 Gy³³. Posteriormente introdujeron una modificación en la que se descansa los fines de semana³⁴.

-Asociación de quimioterapia y radioterapia radical.

Aunque se especificará detenidamente más adelante, de forma concisa, la quimioterapia de inducción ha permitido ofrecer un tratamiento radical con radioterapia, para alcanzar la preservación de órgano, en aquellos pacientes que logran una respuesta patológica completa después de 1 a 3 ciclos de inducción con quimioterapia, según el centro hospitalario, obteniéndose diferentes tasas de respuesta^{35,36}. Puede objetarse³⁷ que es un sistema pronóstico de respuesta a la radioterapia tóxico y agresivo, pero sin duda, hoy en día es el mejor factor que permite seleccionar a los pacientes con tumores moderadamente avanzados, que pueden beneficiarse de un tratamiento no quirúrgico, como la asociación de cetuximab con radioterapia, un esquema de frecuente uso clínico.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), implicado en las vías de control del ciclo celular, angiogénesis, metástasis, etc. Este fármaco se une al EGFR y bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que conllevaría una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. También dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo). Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER (*Human Epidermal Grow Factor Receptor*).

Tanto en ensayos in vitro como in vivo, el cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR³⁸.

Otros esquemas frecuentemente utilizados combinan quimioterapia y radioterapia son los que asocian cisplatino y radioterapia o bien, cisplatino más 5-FU/Taxanos y radioterapia.

Al menos dos estudios aleatorizados^{39,40} han demostrado que la quimio-radioterapia concomitante es superior a la quimioterapia primaria o neoadyuvante en el tratamiento de tumores avanzados no quirúrgicos.

○ Radioterapia complementaria. Habitualmente es postoperatoria y está indicada en estadios III y IV posquirúrgicos, especialmente cuando hay afectación ganglionar múltiple, extensión extracapsular o afectación de los márgenes quirúrgicos⁴¹. También está indicada en tumores del seno piriforme, de la base de la lengua y de la pared faríngea lateral que tienen una elevada probabilidad de diseminación a los ganglios retrofaríngeos que no se incluyen en el vaciamiento cervical. La radioterapia postoperatoria también está indicada en los tumores de alto grado de glándulas salivales.

La dosis que debe administrarse viene determinada por los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. Si toda la enfermedad ha sido extirpada (microscópica y microscópicamente) y todos los márgenes están libres de enfermedad la dosis habitual es de 50 Gy. Si hay enfermedad microscópica residual o invasión extracapsular se sobredosificarán estas zonas hasta alcanzar los 65 Gy. Si persistiera enfermedad microscópica dicha zona deberá recibir al menos 70 Gy.

La radioterapia produce efectos secundarios diversos entre los que debemos citar: la sequedad de mucosas, la pérdida del sentido del gusto y la aparición úlceras en la mucosa como efectos agudos; y como efectos tardíos, el edema y la fibrosis de la piel y tejidos blandos, la otitis media, el hipotiroidismo subclínico y, ocasionalmente, la osteorradionecrosis del hueso mandibular. Estos efectos son debidos a la acción de la irradiación sobre los tejidos sanos incluidos dentro del volumen irradiado. Existen diversos recursos para disminuir la incidencia y la gravedad de estos efectos secundarios. La mejora en la calidad de la radioterapia, la elección de un volumen adecuado, el cuidado dental antes y después de la radioterapia, la profilaxis de la micosis y mucositis durante el tiempo de tratamiento y la introducción de nuevos radioprotectores permiten que la irradiación no conlleve un deterioro en la calidad de vida de los enfermos.

1.2.7.2. Quimioterapia.

Tradicionalmente el tratamiento con quimioterapia quedaba relegado a la paliación de los enfermos con tumores recidivados. Como es obvio, el beneficio terapéutico de esta arma era muy pequeño. De hecho, los índices de actividad con los esquemas de monoterapia eran muy bajos y su efecto de breve duración. La utilización de regímenes de combinación de varios citostáticos permitió mejorar los índices de actividad, pero de nuevo, la duración de la respuesta continuaba siendo corta^{20,21,42}.

Según sean los objetivos que pretende asumir el tratamiento citostático debemos distinguir diferentes modalidades de tratamiento con quimioterapia:

1. *Quimioterapia neoadyuvante*

Este tipo de planteamiento se preconizó a principios de la década de los 80 en el tratamiento de los tumores localmente avanzados. Existen multitud de estudios que demostraron un alto índice de reducciones tumorales (superiores al 70%) con una alta proporción de pacientes con remisiones clínicas completas tras 2 ó 3 ciclos de tratamiento previo a la realización de un tratamiento loco-regional. El esquema más utilizado ha sido la combinación de cisplatino y de 5-fluorouracilo^{25,43,44}.

La quimioterapia primaria o preoperatorio presenta tres ventajas teóricas: en primer lugar permite un tratamiento temprano del tumor primario y de su afectación ganglionar, sin que existan alteraciones de la microcirculación que pueden impedir la llegada de los citostáticos al tumor; en segundo lugar, permite tratar de forma inmediata las posibles micrometástasis a distancia; en tercer lugar, al conseguir una reducción del volumen del tumor sería más fácil realizar una exéresis del tumor y en aquellos casos en los que histológicamente (a través de múltiples biopsias) se detecta una desaparición total del tumor, se puede evitar la realización de una cirugía radical y administrar un tratamiento únicamente con radioterapia radical^{35,42,44}.

No obstante, de todas estas hipotéticas ventajas, la única que realmente ha demostrado ser una realidad es la posibilidad de poder evitar cirugías mutilantes como es el caso del tumor de laringe. En efecto, el estudio de los Veteranos en los EE.UU. demostró que dos tercios de los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia pudieron conservar la función laríngea y el hecho de no responder al tratamiento citostático no significaba un deterioro en la supervivencia³⁵. Otros autores también han obtenido los mismos resultados. La respuesta a la quimioterapia era un marcador de la respuesta al tratamiento posterior con radioterapia.

La posibilidad de realizar una cirugía con mayor rendimiento tras un tratamiento con quimioterapia primaria no ha sido del todo desarrollada, porque no se puede efectuar una cirugía más económica y el planteamiento quirúrgico debe ser el mismo que se hubiera efectuado sin la quimioterapia primaria, para evitar dejar restos tumorales en el lecho quirúrgico. Finalmente, la posibilidad de tratar las hipotéticas micrometástasis en realidad tiene un mínimo rendimiento porque la fracción de enfermos que presentan metástasis en el momento del diagnóstico de los tumores de cabeza y cuello es muy baja.

Distintos estudios aleatorizados comparativos sobre la administración de quimioterapia preoperatoria no han podido evidenciar de forma global un beneficio de la supervivencia o en el intervalo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a este tipo de terapia en comparación con aquellos que recibieron un tratamiento loco-regional convencional.

Por todo esto, en la actualidad únicamente se recomienda realizar tratamiento previo a la irradiación en los tumores de laringe y faringe con objeto de poder preservar la función laríngea en aquellos pacientes que presentan una remisión completa patológica, con múltiples y cada vez más sofisticados esquemas de tratamiento.

2. *Quimioterapia complementaria*

Hasta el momento no se ha podido demostrar que la quimioterapia complementaria a una cirugía mejore las expectativas de supervivencia o reduzca el riesgo de una recurrencia. La mayoría de los esquemas han utilizado combinaciones con cisplatino y en muchas ocasiones se debía combinar con radioterapia, en el caso en el que los tratamientos tenían que ser simultáneos, la toxicidad era superior y se inducía un mal seguimiento de ambas terapias. No obstante, aún hoy existen diferentes ensayos clínicos abiertos que intentan ponderar el papel del tratamiento citostático complementario a la cirugía⁴⁵.

3. *Quimioterapia paliativa*

Este tipo de tratamiento pretende producir reducciones del volumen del tumor para conseguir una mejoría sintomática del paciente e intentar, si es posible, el tiempo libre de la progresión de la neoplasia.

Los fármacos que con mayor frecuencia han sido utilizados son: adriamicina, la bleomicina, el metotrexato, la ciclofosfamida, el cisplatino, el carboplatino y más recientemente el paclitaxel, el docetaxel y los anticuerpos monoclonales como el cetuximab. La gran mayoría de estos citostáticos han sido utilizados en pacientes con enfermedad avanzada y recurrente, y a pesar de haberse objetivado un índice de respuesta del orden del 20%-40%, la mediana de la duración de la misma no supera los 6 meses⁴².

Diferentes autores han comunicado los resultados de las combinaciones de varios fármacos. Globalmente se ha observado un incremento en el índice de actividad antitumoral, sin embargo, diversos ensayos aleatorizados comparando la poliquimioterapia con la monoterapia no han podido demostrar un beneficio en la supervivencia entre aquellos casos que reciben tratamiento combinado. La toxicidad de la poliquimioterapia es discretamente superior a la de la monoterapia, pero los enfermos que presentan un mejor estado general, así como determinadas localizaciones tumorales tienen una mayor probabilidad de respuesta y de conseguir una mejoría sintomática más importante^{20,17,42}.

La combinación que ha demostrado mayor actividad, que con mayor frecuencia se ha utilizado y que es considerada como de referencia para comparar la actividad de otros esquemas es la de cisplatino (100 mg/m² por día en infusión continua durante 96-120 horas)²⁵. Este esquema también es conocido como régimen de *Al-Sarraf* y en él se han registrado unos índices de respuesta superiores al 70%.

1.2.7.3. **Utilidad de los tratamientos combinados y de soporte.**

Tratamientos combinados

El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello necesita un equipo terapéutico multidisciplinario en el que participen todos los especialistas que deben asistir al paciente durante toda su evolución para considerar la mejor secuencia de tratamientos. Para ello en la mayoría de las instituciones están establecidos los “Comités de Tumores”.

Como se ha comentado anteriormente, en los tumores avanzados, las posibilidades de control son menores, por lo que en estos pacientes la combinación de dos tratamientos puede permitir conseguir la reducción del volumen tumoral entre un 30% y un 60% de casos. Para mejorar estas malas expectativas se han realizado esfuerzos notables intentando combinar diferentes armas terapéuticas. Por una parte, la quimioterapia preoperatorio o primaria que como se ha citado previamente no ha conseguido mejorar las tasas globales de supervivencia o recurrencia. Otra alternativa ha sido la administración secuencial de quimioterapia y radioterapia, consiguiendo unos índices de respuesta altos y un tiempo libre de progresión más largo, en relación con el

grupo de pacientes que únicamente recibía radioterapia^{46,47}. Finalmente otra opción ha sido la administración de la radioterapia y la quimioterapia de forma concurrente. Distintos estudios de laboratorio han puesto de manifiesto que las células que presentan una resistencia intrínseca o adquirida a la radiación, ésta puede revertirse exponiendo a los cultivos celulares a diferentes citostáticos. En la clínica humana existe ya notable experiencia de la administración fraccionada de diversos citostáticos con objeto de que modulen el efecto de la radioterapia potenciando su efecto biológico. Entre estos fármacos debemos citar la bleomicina, el fluorouracilo, el carboplatino, el cisplatino, las nitrosureas, el taxol y el docetaxel^{17,48,49}. Dos metaanálisis han mostrado una superioridad clara de la modalidad de tratamiento combinado respecto a la radioterapia sola^{50,51}. Esta modalidad terapéutica condiciona una mayor toxicidad, especialmente en las mucosas, que en algunas ocasiones motiva la suspensión de un tratamiento o la necesidad de colocar una sonda nasogástrica de alimentación. La existencia de algunos fármacos que actúan como protectores de las mucosas permite una mejor tolerancia a los tratamientos combinados; el fármaco más conocido es la amifostina, que debe administrarse por vía parenteral diariamente.

Tratamiento de soporte

La mayoría de los tumores de cabeza y cuello aparecen en individuos que tienen unos hábitos tóxicos severos y con frecuencia su estado nutricional es deficiente. Para conseguir una adecuada tolerancia de los tratamientos a aplicar es necesario conseguir un adecuado soporte dietético e insistir en el abandono de los hábitos tóxicos.

1.2.8. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes está en íntima relación con el estadio clínico de la enfermedad. De este modo, la expectativa de vida a los 5 años en pacientes con un estadio I supera el 80%, pero, para aquellos con un tumor avanzado (estadios III y IV) dicha expectativa no supera el 40%. La aparición de adenopatías metastásicas induce, en los tumores de pequeño tamaño, una reducción de la supervivencia en un 50%^{20,21}.

A pesar de realizar un tratamiento agresivo loco-regional, entre el 60-80% de enfermos con un tumor con un estadio III o superior presentan a lo largo de su evolución posterior una recurrencia regional. En esta situación la probabilidad de aparición de metástasis a distancia aumenta, de manera que entre el 20% y el 30% de pacientes que fallecen por progresión tumoral tienen metástasis clínicamente detectadas.

1.3. ETIOPATOGENIA DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La desnutrición se define como la depauperación del organismo a causa de una nutrición deficiente o de trastornos en el metabolismo. En los pacientes oncológicos los tipos de desnutrición que aparecen son el marasmo y el *kwashiorkor*. El primero se define como un estado de pérdida intensa de vitalidad y actividad que aboca en la caquexia, como consecuencia de una enfermedad crónica. El *kwashiorkor*, en cambio, consiste en un trastorno nutritivo grave en el que el sujeto padece una carencia de principios inmediatos básicos (glúcidos, lípidos y especialmente proteínas) y una falta de aporte calórico. Este tipo de desnutrición puede causar edemas, descamación cutánea, pelo de color rojizo, anemia, infecciones múltiples y apatía general.

Los factores que influyen en la desnutrición en el paciente oncológico son múltiples, de gran complejidad, y cómo en muchas ocasiones casi todas las causas pueden estar presentes en un mismo paciente. De manera general podemos decir que la desnutrición puede producirse por un aumento de las necesidades metabólicas, una insuficiente ingesta de nutrientes o la pérdida de los mismos.

La expresión máxima de la desnutrición en el paciente oncológico es la caquexia tumoral que consiste en un complejo síndrome en el que se incluyen desnutrición, pérdida de peso, disminución de la masa muscular, anorexia, saciedad precoz, anemia y edemas. Este cuadro se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes.⁷

La desnutrición asociada a la enfermedad oncológica puede deberse fundamentalmente a dos causas:

—Malnutrición calórico-proteica de predominio energético (Marasmo).

- Pérdida de tejido graso y masa muscular.
- Causas: inadecuado aporte energético, caquexia asociada
- Frecuente en pacientes con enfermedades crónicas, hospitalizados con cáncer e insuficiencias orgánicas crónicas.

—Malnutrición calórico-proteica mixta (KWASHIORKOR).

- Pérdida de proteínas corporales: hipoalbuminemia, depresión del sistema inmune.
- Causas: estrés patológico, infecciones, insuficiencias orgánicas descompensadas, fracturas, úlceras por presión, etc....
- Especialmente frecuente en pacientes con situación de estrés.

Frecuentemente estas dos causas concurren en el mismo paciente, relacionándose entre ellas. En la primera se produce una disminución del aporte de energía y de nutrientes. Está relacionada con fenómenos como la anorexia asociada con depresión, las dificultades mecánicas para la ingesta, y la toxicidad a citostáticos que producen alteraciones en la digestión y absorción de los nutrientes. En cambio, la malnutrición calórico-proteica mixta se presenta en situaciones de aumento del catabolismo, como pueden ser infecciones, intervenciones quirúrgicas o la fiebre. Este tipo de malnutrición es el que encontramos en el síndrome de caquexia tumoral, con la salvedad de que la

disminución del compartimiento musculoesquelético es mucho mayor y más rápida, manteniéndose hasta el final el compartimiento proteico visceral.

1.3.1 . Mecanismos de la desnutrición

1.3.1

Los factores que intervienen en la etiología de la desnutrición en el paciente oncológico actúan mediante mecanismos que alteran el destino de los nutrientes hasta las células del organismo. Estos mecanismos pueden resumirse en los siguientes grupos:

Falta de aporte de energía y nutrientes

El aporte insuficiente de energía y nutrientes es muy frecuente en el paciente canceroso. La causa principal es la anorexia, ya sea debida a un síndrome depresivo, a la existencia de dolor, a la aparición de náuseas o de alteraciones del gusto y el olfato debido al tratamiento. Otras causas son la aparición de complicaciones infecciosas o la caquexia cancerosa.

El aporte calórico puede estar dificultado también por la obstrucción mecánica ocasionada por el tumor, sobre los tramos altos del aparato digestivo, como sucede en los tumores de cabeza y cuello o en los de esófago. Además, la resección quirúrgica de los mismos y el tratamiento radioterápico pueden producir como secuela estenosis posquirúrgica o posradiación.

Existe una frecuente asociación entre el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello y el abuso del alcohol y el tabaco. El consumo excesivo de bebidas alcohólicas llega a limitar la ingestión de una dieta completa, ya que se caracterizan por contener «calorías vacías» que no aportan nutrientes energéticos: proteínas, carbohidratos, lípidos y ni contienen vitaminas y minerales que requiere el ser humano para estar bien nutrido. Igualmente pasa con el tabaco, ya que puede suprimir la sensación de hambre^{52,53,54}.

La dentadura del paciente es de suma importancia, ya que si tiene dificultad para masticar los alimentos, se limitará la selección de alimentos a consumir.

La deglución también se puede ver afectada. El proceso se divide en tres fases: oral, faríngea y esofágica. Si alguno de los músculos, tejidos nerviosos o estructuras están dañados, puede ocasionar obstrucción, dolor y la deglución se dificulta de manera parcial o total⁵⁵.

Alteraciones de la digestión o absorción de los nutrientes

En el caso de los macronutrientes, conducen a un déficit global de energía y proteínas; pero en otras ocasiones se produce una malabsorción selectiva de algunos micronutrientes. Las causas son la invasión tumoral del aparato digestivo o las secuelas del tratamiento antineoplásico. En este caso, el tratamiento antitumoral que tiene mayor trascendencia sobre la nutrición es la cirugía del aparato digestivo, especialmente las resecciones de intestino delgado y páncreas, que originan malabsorción, y la radioterapia abdomino-pélvica, por la posibilidad de producir secuelas tardías con fibrosis y estenosis

intestinal. Pero también las náuseas y vómitos debidos al tratamiento quimioterápico y las complicaciones que afectan al aparato digestivo como las hemorragias, abscesos, y fistulas digestivas, impiden el aporte o la absorción de los nutrientes.

Alteraciones en la utilización de nutrientes

En el cáncer existen alteraciones que afectan al metabolismo intermediario de los tres nutrientes energéticos (carbohidratos, proteínas y grasas) y que están causadas tanto por el propio tumor como por la respuesta que este induce en el huésped, dando lugar al síndrome de la caquexia cancerosa, en el que intervienen mecanismos mal conocidos, independientes del aporte nutricional, y que sólo revierten con la curación de la enfermedad.

1.3.2 . Factores etiopatogénicos

Los factores más importantes que provocan desnutrición en estos pacientes por los tres mecanismos anteriormente expuestos son los que a continuación se exponen:

Anorexia

La anorexia causada por el padecimiento maligno, se asocia a los efectos que ejerce localmente el tumor, alteraciones para percibir el sabor, disfunciones hipotalámicas, modificación en los mecanismos de la saciedad y aversiones aprendidas hacia ciertos alimentos. La anorexia es usual cuando se administra quimioterapia y radioterapia, los cuales están asociados con distintos efectos secundarios agudos².

Hace años se creía que la anorexia y la pérdida de peso se debían al aumento del metabolismo basal que ocasionaba la presencia y consumo del cáncer. Sin embargo, hoy en día se sabe que sólo en el 25% de los casos hay un aumento del metabolismo basal y que este complejo síndrome se debe a la existencia de un proceso multifactorial en el que interactúan diferentes sustancias liberadas por el tumor de forma aún no bien conocida.

La anorexia, junto con la caquexia tumoral, son las principales causas de desnutrición relacionadas con el paciente. La anorexia es multifactorial y muy frecuente en el paciente neoplásico. En los cánceres avanzados es casi la norma con cifras que pueden llegar al 70%⁵⁶. Es un síntoma producido por varios mediadores bioquímicos como la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral y la colecistoquinina, y que aparece en patologías diversas, así como efecto secundario de muchos fármacos antineoplásicos.

El papel de las citoquinas proinflamatorias en la inducción de la anorexia nos llega de estudios animales y mantiene su evidencia en humanos^{57,58}. El aumento de los niveles de interleucina 1 en el cerebro se ha asociado con anorexia en animales⁵⁹, y las citoquinas proinflamatorias podrían estar implicadas en la génesis tanto de la anorexia como de la caquexia y la depresión, las cuales coexisten frecuentemente en el paciente con cáncer⁶⁰. En concreto el Factor de Necrosis Tumoral- α induce proteólisis del músculo y aumenta la expresión de genes que codifican enzimas proteolíticas ubiquitin-dependientes en los pacientes con cáncer. Este factor también induce el desacoplamiento

de la respiración mitocondrial y producción de energía en modelos animales⁶¹. Cada cambio molecular, incluido el incremento de la actividad de la ubiquitin proteasa puede ser detectado antes de la pérdida de peso⁶², pero un pequeño estudio a doble ciego controlado por placebo no mostró beneficios en el aumento de peso, apetito o supervivencia en pacientes con tumores sólidos avanzados⁶³. Una posible explicación sería la participación de múltiples citoquinas en la etiología de la anorexia en los pacientes con cáncer.

El dolor, la medicación, el tratamiento antitumoral y las alteraciones psicológicas pueden aumentar aún más la anorexia, pero en muchos casos a pesar de tratar estas causas, dicha anorexia va a persistir.

Localización del tumor

La localización del tumor va a interferir con procesos relacionados con la alimentación, la digestión y la absorción de los alimentos produciendo síntomas como disfagia, obstrucción intestinal, náuseas, disnea, etc.

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello la localización tumoral constituye un importante factor que influye en la alimentación, puesto que la proximidad o contacto del tumor con la vía digestiva superior provoca importantes dificultades para una normal ingesta. Tanto la obstrucción tumoral (física o funcional) los defectos quirúrgicos, el trismus, la mucositis, muget o alteraciones en la mucosa oral son problemas frecuentes en la práctica clínica.

La mucositis constituye el efecto agudo más importante por sus consecuencias inmediatas, al igual que la xerostomía lo sería en relación con los efectos tardíos de la radioterapia. Ambos efectos presentan una alta prevalencia en los tratamientos radiológicos de los tumores de cabeza y cuello.

Mucositis

Se entiende por mucositis a la inflamación de las mucosas orales y faríngeas secundarias a drogas y/o radiaciones, mientras que en el concepto de estomatitis se incluirían además la inflamación de las mucosas de las encías de cualquier causa⁶⁴.

La mucositis se produce como resultado de la muerte de las células del epitelio mucoso, los queratinocitos, y por la acción acumulativa de la irradiación. Los queratinocitos forman la capa basal, y están en continua actividad mitótica, y son por lo tanto las células más sensibles a la irradiación del epitelio mucoso. Inicialmente podrían suplir la pérdida celular y contrarrestar el daño, pero la acumulación del mismo conduce a la pérdida completa de la capa basal y por lo tanto a la ulceración.

La lesión de los queratinocitos es inmediata y en la 1ª - 2ª semana ya se manifiesta como eritema, reflejo del proceso inflamatorio radioinducido y hacia la 3ª semana suele ser evidente la aparición de focos aislados de úlceras y placas confluentes. Éste sería el tiempo que comprende la migración de las células hijas desde la capa basal a la superficie, unos 10-14 días. Estructuralmente las mucosas del paladar blando, pared

faríngea, mucosas yugales y caras laterales de la lengua son diferentes a las mucosas de paladar duro y del dorso de la lengua ya que estas últimas están más queratinizadas y son menos sensibles a la irradiación, por lo que la aparición de la mucositis es posterior o no aparece.

Clínicamente el paciente refiere al inicio, en la fase eritematosa, sensación de quemazón, de cuerpo extraño con la deglución, que posteriormente, en la fase ulcerativa, se transforma en dolor, más intenso con la ingesta, disfagia y odinofagia, que frecuentemente precisan tratamiento analgésico tipo narcótico.

Progresivamente, el paciente restringirá la ingesta de sólidos, purés e incluso de líquidos y perderá el apetito con lo que se producirá pérdida ponderal y presentará riesgo de deshidratación.

Aparte de los efectos en la calidad de vida, gastos económicos y sociales que se generan por mucositis severa, ésta puede comprometer la capacidad curativa del tratamiento si se hace preciso suspenderlo para permitir la recuperación. La asociación de quimioterapia y radioterapia ha elevado los índices iniciales de mucositis grave (grado 3-4) que eran, con radioterapia sola, del 20- 30%, al 40-80%⁶⁵. Éste es el problema agudo a resolver más importante en el tratamiento actual de los tumores de cabeza y cuello.

La valoración del grado de mucositis se puede hacer mediante distintas escalas, las más usadas, por orden de frecuencia son: WHO, escala RTOG⁶⁷, EORTC y NCI-CTC⁶⁶. En el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Central de Asturias se usa fundamentalmente la escala RTOG, que se expone en la Tabla V.

Grado	Descripción
0	Sin cambios
1	Eritema. Dolor leve que no necesita analgésicos
2	Mucositis parcheada con exudado serosanguinolento y dolor moderado que requiere analgesia
3	Mucositis concluyente y fibrinosa con dolor severo que Precisa analgesia de 3 ^{er} escalón (narcóticos)
4	Ulceración, hemorragia o necrosis

Tabla V. Escala RTOG. Clasificación de los grados de mucositis aguda⁶⁷

Recientemente se ha definido la mucositis como un proceso consecutivo de 5 fases:

- Fase 1. Iniciación
- Fase 2. Suprarregulación y generación del mensaje.
- Fase 3. Amplificación de la señal.
- Fase 4. Lesión tisular.
- Fase 5. Cicatrización⁶⁸.

La fase de iniciación ocurre inmediatamente a la exposición de los tejidos a los agentes citotóxicos. El daño al ADN directo e indirecto se produce sobre las capas basales y se liberan especies altamente reactivas con el oxígeno. Se ocasiona además un daño al tejido subyacente al epitelio, endotelio y fibroblastos, activando factores de

transcripción como el Nuclear Factor Kappa-beta (NF- κ B) y NRF2 que producen una activación de genes que modulan la respuesta al daño, esto es, la suprarregulación y generación del mensaje. Los macrófagos producen citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6) que causan la lesión tisular.

Las moléculas de señalización actúan en un proceso de estimulación autoalimentado que amplía la señal. TNF α activa en otras células a NF- κ B y esfingomielinasas que resulta en la transcripción de genes con actividad protein-quinasa, ciclooxigenasa 2 (COX-2) y tirosin-quinasa. Estas vías de señalización activan metaloproteasas 1 y 3 (MMP) en células del epitelio y lámina propia que aumentan la muerte celular. A todo esto se le suma la muerte celular mitótica epitelial acumulada y la falta de capacidad de renovación con lo que el epitelio se adelgaza y en el paciente se inician los síntomas de mucositis. Sin embargo, el papel de NF- κ B, COX-1 y COX-2 en el desarrollo de la mucositis, así como la inflamación en general, está empezando a conocerse y su trascendencia terapéutica todavía no puede definirse⁶⁹.

De manera gráfica hemos intentado plasmar este proceso en la Figura 1.

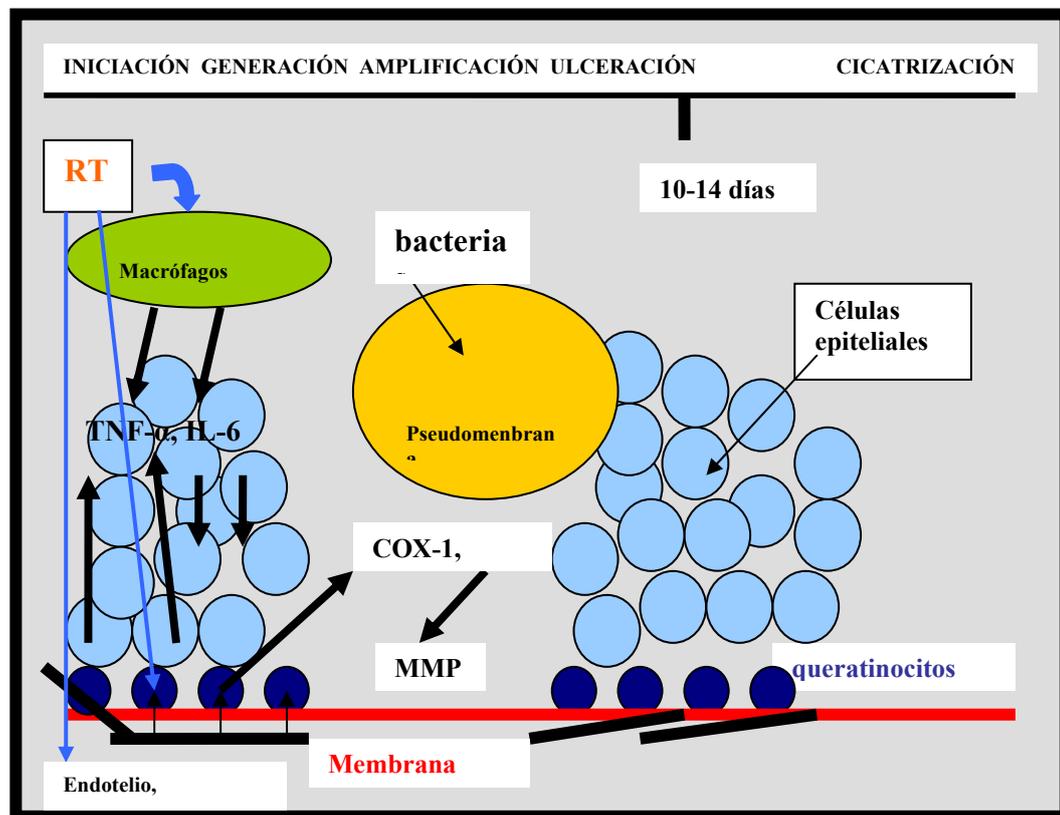


Figura 1. Biología molecular de la mucositis⁶⁹

Dolor

El dolor es uno de los síntomas más comunes en pacientes con cáncer, sobretodo si se trata de estadios avanzados. La frecuencia del dolor en el cáncer varía con el estadio evolutivo y con la localización primaria del tumor. El dolor en su grado moderado a severo aparece en un tercio de los pacientes oncológicos (30-40%) en el momento del diagnóstico y en más de dos tercios de los mismos (60-100%) en los casos de enfermedad

avanzada. El tumor es la causa del dolor en el 78% de los pacientes ingresados y en el 68% de los ambulatorios y los tratamientos oncológicos lo causan en el 19% de los pacientes ingresados y en el 25% de los ambulatorios.⁷⁰

El dolor en los enfermos oncológicos puede ser tres tipos: dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor idiopático^{71, 72}.

Actualmente, los mecanismos implicados en la patología del dolor, en general, se conocen sólo parcialmente, y se basan, en gran parte, en estudios realizados en animales de experimentación en relación con el dolor agudo por lesiones titulares de tipo inflamatorio. Durante los procesos inflamatorios se produce activación de citoquinas, mediadores químicos que también están presentes en distintos estados dolorosos.

El dolor neuropático en el cáncer es frecuente y sus causas principales hay que buscarlas en la IL-2 y en la infiltración directa de las estructuras nerviosas por las células tumorales⁷³.

En numerosos estudios animales, la activación de la IL-1, IL-6 y TNF- α está aumentada en los nervios periféricos, la médula espinal y en determinadas regiones cerebrales tras lesiones de las terminaciones nerviosas periféricas. En cambio, las citoquinas antiinflamatorias (IL4 y IL10) y los anticuerpos neutralizadores de las citoquinas proinflamatorias o de sus receptores, provocan analgesia⁷⁴.

La infusión intratecal de IL-1 RA o de un vector que incorpore IL-10 disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias en la médula espinal y mejoran el dolor neuropático^{75,76}.

El balance de citoquinas pro y antiinflamatorias podría representar el futuro en el control del dolor neuropático tumoral. La relación de las citoquinas proinflamatorias en las células inmunológicas periféricas durante la inflamación, la infección o los traumatismos hace intuir la verdadera relación entre las citoquinas proinflamatorias y la glia en el sistema nervioso central. Esas citoquinas están asociadas con la inducción y el mantenimiento del dolor⁷⁷. Estudios en humanos y animales muestran que la morfina induce secreción de citoquinas proinflamatorias por las células gliales, suprimiendo la analgesia aguda de los opioides, inducen la tolerancia tras administraciones repetidas de opioides y dependencia a los mismos, así como del síndrome de retirada, incrementando el dolor⁷⁸.

El uso de pentoxifilina, un inhibidor de la producción de citoquinas en las células inmunológicas, atenuó la producción de citoquinas proinflamatorias y redujo el consumo de morfina tras la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal⁷⁹ lo que pone de manifiesto el importante papel de estos mediadores químicos en la fisiopatología del dolor.

Nauseas y vómitos

Los mecanismos implicados en las náuseas y vómitos son multifactoriales. Por un lado la activación del quimiorreceptor periférico 5-HT₃ estimula la vía vagal (irritación faríngea por infecciones, micosis, mucositis, distensión gástrica, intestinal, cápsula hepática, gastroparesia, fármacos, etc.); por otro lado la estimulación directa del centro

del vómito en casos de hipertensión intracraneal, metástasis cerebrales o radioterapia cerebral.

Existen una serie de quimiorreceptores que al activarse también van a inducir vómito. Estos quimiorreceptores responden a fármacos como opioides, citotóxicos, estrógenos, toxinas bacterianas y a alteraciones metabólicas como la hipercalcemia o la hipernatremia. Además puede existir una estimulación directa de la zona laberíntica en casos de infiltración tumoral, citotóxicos o infecciones. A todo esto hay que añadir el estímulo de estructuras cerebrales superiores en respuesta a la ansiedad, miedo o rechazo que con frecuencia sufren estos pacientes.

No existen muchos trabajos en la bibliografía sobre vómitos asociados a radioterapia, a pesar de que esta situación puede producir interrupciones en la continuidad del tratamiento⁸⁰ y la incidencia de ellos puede estimarse en un 40% de todos los pacientes sometidos a tratamiento. Ésta cifra depende de varios factores tales como la edad el sexo, ingesta de alcohol, náuseas y vómitos previos, quimioterapia concomitante, etc., y por supuesto de la zona irradiada, presentándose en el 71% de las irradiaciones abdominales, 49% de tratamientos torácicos, 40% en sistema nervioso central y cabeza y cuello, y 39% en pelvis⁸¹.

En cuanto al efecto emetizante de la quimioterapia cabe destacar el cisplatino, droga de uso habitual en los esquemas quimioterápicos de cáncer de cabeza y cuello y fármaco emetógeno por antonomasia, ya que el 100% de los pacientes que lo reciben sin medicación profiláctica sufrirán vómitos graves en las 24 horas siguientes a su administración⁸². Son muchos y distintos los factores que propician y potencian la acción emetógena de los citostáticos. Los otros dos fármacos más frecuentes en el tratamiento de estas neoplasias, metotrexate y 5-FU, son poco emetizantes⁸³.

Las náuseas y vómitos frecuentes pueden originar diversas complicaciones como el síndrome de *Mallory-Wells*, dehiscencia de heridas quirúrgicas recientes, trastornos hidroelectrolíticos y desnutrición.

Alteraciones psicológicas

Los estudios sobre incidencia de los trastornos mentales en el cáncer^{84,85}, revelan que la mayoría de los pacientes oncológicos no satisfacen los criterios de diagnóstico para ningún trastorno mental específico; no obstante, muchos enfermos realmente experimentan una variedad de respuestas emocionales disruptivas⁸⁶.

Los trastornos mentales que sufren los pacientes oncológicos se distribuyen en un espectro psicopatológico que abarca desde cuestiones de adaptación normal, incluidos los trastornos de adaptación mencionados en el manual de diagnóstico y estadística para los trastornos mentales (DSM-IV)⁸⁷, hasta síndromes que satisfacen todos los criterios para el diagnóstico de un trastorno mental, como es el caso frecuente del trastorno depresivo.

Los pacientes oncológicos tienen una gran afectación de la esfera psicológica como consecuencia del propio diagnóstico de cáncer y de la angustia ante los distintos tratamientos a los que va a someterse. Hay que tener en cuenta algunos factores psicosociales que pueden provocar una alteración importante en la nutrición tales como la depresión, la ansiedad o el miedo que son emociones comunes experimentadas por

personas con cáncer y que pueden contribuir a la anorexia. También puede aumentar aún más la anorexia en el paciente el estrés de tener que enfrentarse con los diferentes tratamientos para el cáncer.

La vida solitaria o la incapacidad para cocinar por alteraciones físicas, origina una disminución en la ingesta y por lo tanto un deterioro progresivo en la nutrición. Todo ello influye considerablemente en la interacción social y en definitiva en la calidad de vida⁸⁸.

Tratamiento del tumor

El tratamiento antineoplásico ocasiona efectos secundarios no deseados que interfieren con la alimentación⁸⁹. La cirugía supone un estrés metabólico que aumenta las necesidades nutricionales, la quimioterapia tiene efectos tóxicos sobre las células sanas y la radioterapia produce lesiones de tejidos del aparato digestivo que impiden la alimentación normal. Estas lesiones son más intensas cuando se utilizan tratamientos combinados, tal y como muestra la

Tabla VI.

Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia
Balance nitrogenado negativo	Mucositis	Náusea
Imposibilidad para masticar	Disfagia	Vómito
Imposibilidad para deglutir	Odinofagia	Diarrea
Disfagia	Anorexia	Mucositis
Broncoaspiración	Reducción en la sensación del sabor	Debilidad
	Disgeusia	Anorexia
	Xerostomía	Glositis
	Trismos	Queilosis
	Fibrosis	Faringitis
	Caries dentales	Esofagitis
	Alteraciones motoras	

Tabla VI. Reacciones adversas de los tratamientos multimodales antineoplásicos que afectan a la alimentación del paciente con tumores de cabeza y cuello⁸⁹

Cirugía

A pesar de que en la cirugía de tumores de cabeza y cuello las complicaciones como la gastroparesia o el íleo paralítico son poco importantes, sin embargo otros factores como la disfagia, odinofagia e incluso aspiraciones son la principal causa de desnutrición en estos pacientes.

Radioterapia

El efecto sobre el estado nutricional de la radioterapia oncológica depende de la localización, la extensión y la dosis, duración del tratamiento y los tratamientos

citostáticos que se administren anterior o simultáneamente. La clínica suele aparecer a los 10-15 días de iniciar el tratamiento pero perdura hasta 2-4 semanas después de finalizado.

La radioterapia de cabeza y cuello es la que produce más sintomatología al originar mucositis orofaríngea que a menudo se infecta por hongos o por virus, y que produce odinofagia y disfagia. A largo plazo puede producirse osteorradionecrosis y trismos por fibrosis de los músculos de la zona.

Quimioterapia

Se pueden distinguir tres grupos de riesgo nutricional de los pacientes oncológicos en función de su tratamiento quimioterápico:

1.- Grupo de riesgo alto:

- Pacientes que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea.
- Pacientes que van a recibir tratamiento con radio-quimioterapia concomitante por cánceres de cabeza y cuello o de esófago.

2.- Grupo de riesgo medio:

- Pacientes tratados con altas dosis de cisplatino (>80 mg/m² cada 3 semanas)
- Pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas: 5-fluorouracilo en infusión continua, irinotecán, docetaxel.
- Pacientes tratados con ifosfamida, ciclofosfamida, dacarbacina, fluoropirimidinas orales (UFT, capecitabina), carboplatino, paclitaxel, mitoxantrone, etc.

3.- Grupo de riesgo bajo:

- Pacientes que reciben derivados de la vinca, metotrexato a dosis bajas, 5-fluorouracilo en bolo, utefos, melfalán, clorambucil y cetuximab.

De los agentes quimioterápicos, los citostáticos son los que presentan mayor toxicidad y causan alteraciones nutricionales. Actúan a nivel sistémico sobre las células de rápida proliferación afectando por tanto, además de a las células cancerosas, también a las de la médula ósea, el folículo piloso y las células epiteliales del tracto digestivo, impidiendo su regeneración. En el epitelio intestinal provocan edema y ulceraciones, con la consiguiente malabsorción y aparición de dolor abdominal y diarrea; esta puede ser precoz o tardía y puede tratarse de una diarrea exudativa o de una diarrea acuosa y hemorrágica. La enteritis suele ser, sin embargo, de corta duración, debido a la rápida proliferación de las células epiteliales de la mucosa intestinal, a no ser que se complique con infección, y desaparece al suspender el tratamiento. Algunos quimioterápicos, en concreto los alcaloides de la vinca, producen estreñimiento severo.

También es frecuente durante el tratamiento quimioterápico la mucositis orofaríngea que, aunque menos duradera que la originada por la radioterapia, es muy severa en el tratamiento combinado de ambas terapias.

Otros efectos de la quimioterapia son las alteraciones del gusto y el olfato con disminución de los mismos y aparición de sabores extraños, como el sabor metálico con un impacto negativo sobre el apetito⁹⁰. Estos trastornos son especialmente importantes y prolongados cuando se utiliza tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, lo que junto a la mucositis hace a estos pacientes muy proclives a la desnutrición.

Por último, la malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos con citostáticos, aumentando la toxicidad de los mismos y disminuyendo sus efectos. La disminución de proteínas circulantes impide una adecuada unión de los fármacos con éstas, alterando por tanto sus periodos de semivida y sus características farmacocinéticas. Así mismo, una reducción del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular redundará en una disminución de acción y en un aumento de la toxicidad⁹¹. Por otro lado, se sabe que en estados nutricionales alterados se produce una disminución en la actividad de las células del bazo, produciéndose una disminución en la secreción de interferón e interleucina 2, así como de la inmunidad celular y de la actividad de las células “*natural killer*”. Se han realizado estudios con moduladores inmunes en enfermos desnutridos con cáncer de esófago, a los que se administraba OK-432 prequirúrgico, mejorando los resultados de la cirugía⁹².

1.3.3 . Modificaciones del gasto energético

El tejido tumoral produce una serie de mediadores celulares que disminuyen el apetito y, por lo tanto, el aporte de energía y nutrientes al organismo pero además, realiza un metabolismo a expensas fundamentalmente de glucosa, obligando al resto del organismo a consumir grasas mediante la lipólisis del tejido adiposo y a poner en marcha la gluconeogénesis a expensas de proteínas musculares. Esto ocasiona un incremento de las necesidades energéticas y proteicas, que no siempre son satisfechas de forma adecuada.

Aumento de las necesidades nutricionales

Tres son los factores que conducen a esta situación en el cáncer: el aumento del gasto energético originado por la elevada actividad metabólica tanto del tumor como del huésped^{93,94}, la elevación de otros componentes del gasto energético de reposo y el estrés metabólico. Este último está causado en el paciente oncológico por las intervenciones quirúrgicas, la fiebre y, sobre todo, por las complicaciones infecciosas. El estrés metabólico produce un hipercatabolismo que aumenta las necesidades energéticas y proteicas considerablemente.

El cuerpo requiere mayor cantidad de nutrientes cuando pasa por estados de alto estrés metabólico, que por lo general aumentan cuando el paciente ha sido sometido a una cirugía, radioterapia, quimioterapia o a varios de ellos. En estas circunstancias se requiere una ingestión mayor de proteínas y energía para mantener el estado de nutrición del paciente⁵³.

En algunos pacientes con enfermedad tumoral se ha descrito la existencia de un elevado gasto energético en reposo, que no disminuye durante el ayuno como ocurre en la

desnutrición simple⁹⁵, aunque los datos son contradictorios, ya que según diversos trabajos mientras que en algunos pacientes con cáncer está elevado, en otros es normal o está disminuido⁹⁶. Algunos autores lo ponen en relación con el tipo de tumor. *Fredrix* y cols. han encontrado un aumento del gasto energético en reposo en enfermos con cáncer de páncreas y de pulmón⁹⁷, pero no aparece según otros estudios en el cáncer de colon y de estómago⁹⁸. Trabajos experimentales en animales ponen de manifiesto la existencia de un aumento del mismo tras la infusión del factor de necrosis tumoral (TNF), a expensas del aumento de la termogénesis en el tejido adiposo marrón en relación con la elevación de la proteína desacopladora UCP1, responsable de la inducción de la termogénesis celular⁹⁹. Se piensa que este mismo mecanismo podría actuar a nivel del músculo esquelético en seres humanos a través de las proteínas desacopladoras UCP2 Y UCP3 que están aumentadas en el mismo durante el crecimiento tumoral¹⁰⁰.

1.3.4. Alteraciones metabólicas

La presencia de cáncer implica cambios metabólicos característicos de este proceso, similares a los procesos de infección e inflamación y que difieren de otras situaciones como en casos de ayuno prolongado en las que se produce también malnutrición. Los cambios en el metabolismo del paciente con caquexia cancerosa, aunque no exista malnutrición, suponen un balance energético y nitrogenado negativo, junto con un grave deterioro del individuo (Figura 2).

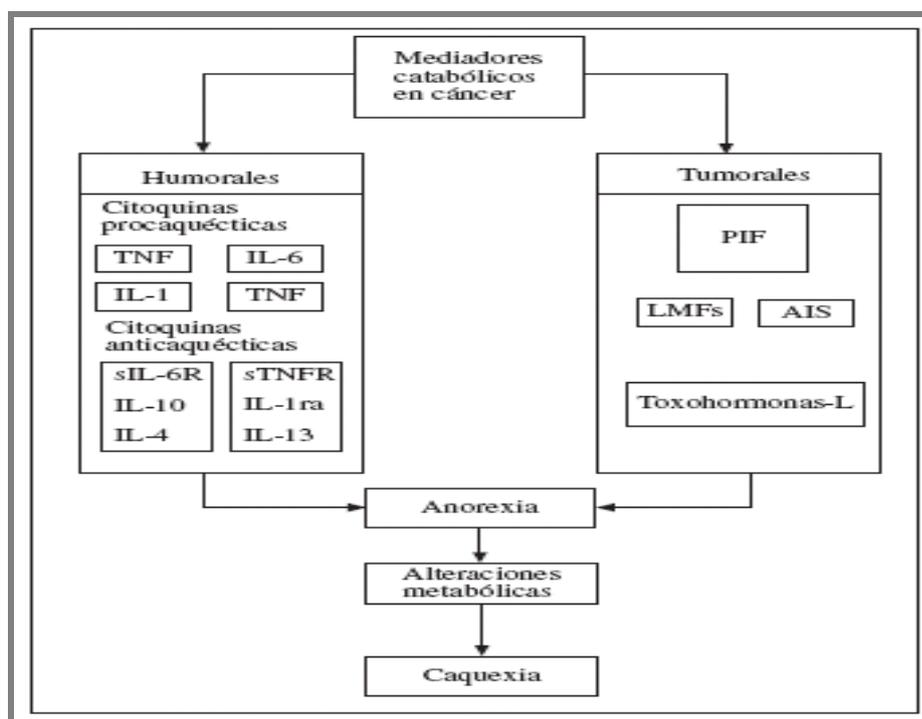


Figura 2. Mediadores del hipermetabolismo en cáncer¹⁴.

*TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PIF: factor inductor de Proteólisis. TNFR: receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa; LMFs: factor movilizador de lípidos soluble; AIS: factor inductor de anemia

Caquexia tumoral

La caquexia se caracteriza por la pérdida desproporcionada de masa magra siendo un proceso multifactorial resultante de la ingesta inadecuada, fenómenos malabsortivos, alteraciones metabólicas y de la actividad de múltiples citoquinas. Las citoquinas alteran las prioridades metabólicas del organismo provocando aumento del gasto energético basal, ciclos energéticos fútiles y catabolismo proteico. La pérdida de proteínas es más acusada a nivel muscular pero también origina alteraciones enzimáticas que son en definitiva la causa de la falta de respuesta al aporte de nutrientes.

La caquexia cancerosa es más frecuente en el cáncer avanzado, pero también puede manifestarse en otros momentos de la enfermedad. Los síntomas característicos de la misma son la astenia, la anorexia y la pérdida de peso, pero también pueden aparecer anemia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica y alteraciones del gusto¹⁰¹.

La astenia se atribuye a la depleción de la masa muscular causada no sólo por el deficiente aporte calórico, sino además por las alteraciones del metabolismo proteico, con aumento de la proteólisis muscular y disminución de la síntesis proteica.

La anorexia que acompaña a la caquexia se manifiesta como falta de apetito y como saciedad precoz, y es intensa y resistente al tratamiento contribuyendo a través de la deficiente ingesta calórica que origina a la pérdida ponderal característica. Esta se hace a expensas de masa grasa y muscular y no revierte por completo con el soporte nutricional. La anorexia en esta situación podría estar mediada por la elevación de citoquinas y por la secreción de sustancias anorexígenas por parte de algunos tumores, como la serotonina¹⁴.

Las principales alteraciones metabólicas en el paciente con cáncer son:

- Aumento de actividad del ciclo de Cori
- Disminución de lipogénesis
- Aumento de lipólisis
- Aumento de catabolismo proteico
- Disminución de síntesis de proteínas musculares
- Aumento de proteínas de fase aguda
- Aumento de citocinas con actividad proinflamatoria.

Las alteraciones del metabolismo hidrocárbónico incluyen resistencia a la insulina¹⁰², lo que dificulta la utilización de la glucosa por el músculo esquelético, depleción del glucógeno hepático con aumento de la neoglucogénesis a expensas de aminoácidos musculares, especialmente alanina y glutamina, e incremento de la actividad del ciclo de Cori en el que se sintetiza glucosa a partir del lactato producido por el tumor. Éste, que utiliza la glucosa como sustrato preferente, la metaboliza a través de la glucólisis anaerobia con producción de lactato. La reconversión de éste a glucosa en el hígado consume una gran cantidad de energía, aproximadamente 300 Kcal/día. También la vía de las pentosas está incrementada¹⁰³ lo que se ha valorado como un factor para la pérdida de peso en estos pacientes.

En la mayoría de los estudios llevados a cabo a nivel experimental y clínico se ha encontrado una elevación del metabolismo proteico tanto en la síntesis como en la degradación pero con predominio de esta última, a expensas de proteólisis muscular, en los pacientes con caquexia y pérdida de peso. El elevado metabolismo proteico no disminuye durante el ayuno para adaptarse a la falta de aporte, ni tampoco se modifica con el soporte nutricional, lo cual conduce a una disminución progresiva de proteínas musculares.

La degradación proteica en la caquexia, en modelos animales, se lleva a cabo a través del sistema ATP-dependiente ubiquitina-proteasoma y del aumento de la apoptosis¹⁰⁴. El aumento de la síntesis proteica se hace a expensas del aumento de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda como se observa en otras situaciones de estrés metabólico grave como traumatismo o sepsis. La degradación proteica muscular proporciona alanina que va a ser utilizada por el hígado en la síntesis de proteínas de fase aguda, y glutamina que va a ser consumida selectivamente por el tumor, para satisfacer las demandas de la proliferación celular tumoral¹⁰¹, lo que puede generar una depleción de este aminoácido en otros tejidos que lo utilizan como nutriente preferente, como el enterocito y el sistema inmune.

El metabolismo lipídico en la caquexia presenta también alteraciones importantes. Está aumentada la lipólisis en el tejido adiposo subcutáneo, y disminuida la lipogénesis; también se produce una disminución de la enzima lipoproteinlipasa. Todo ello origina una gran depleción de la grasa subcutánea e hipertrigliceridemia.

Las alteraciones metabólicas en animales y humanos afectados de caquexia cancerosa que explican porqué existe el síndrome caquético. Junto con él, la evolución del paciente con tumor de cabeza y cuello, hacen imprescindible el diagnóstico y la monitorización constante del estado de nutrición, para que el tratamiento sea eficaz y el paciente pueda continuar con una calidad de vida aceptable.

1.4 . CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICIÓN

La malnutrición trae consigo un incremento del riesgo de complicaciones, escasa respuesta y disminución de la tolerancia al tratamiento antineoplásico, disminución de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes oncológicos, y un elevado coste sanitario¹⁰⁵. Se produce un deterioro de la inmunocompetencia y del estado general que van a interferir con la eficacia del tratamiento antineoplásico al obligar a posponerlo en el tiempo, o en el caso de la quimioterapia o radioterapia, disminuir la dosis total o aumentar el fraccionamiento de la misma. Se ha observado una relación entre la pérdida de peso y la disminución de la respuesta al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, de colon, de mama y en las leucemias agudas.⁸

Los tratamientos antineoplásicos ocasionan en general un elevado estrés metabólico, incrementando las necesidades nutricionales del paciente con cáncer. Estos tratamientos producen con frecuencia efectos adversos como vómitos, anosmia, disgeusia y disfagia, que dificultan los procesos relativos a la ingesta de alimentos, su transformación en nutrientes y posterior incorporación al organismo.

La desnutrición es un factor que deteriora la calidad de vida porque produce astenia, sensación de debilidad, disminuye la movilidad⁸, altera los hábitos de vida, restringe las relaciones sociales, aumenta los síntomas depresivos y produce apatía y alteración de la imagen corporal. Estos factores y la modificación de la alimentación normal preocupan mucho al paciente oncológico, que lo suele manifestar abiertamente. La pérdida de peso y la disminución de la ingesta calórica están estrechamente relacionadas con la calidad de vida, en pacientes con cáncer de pulmón, mama y ovario¹⁰⁶, y el aumento del aporte nutricional mejora la calidad de vida en pacientes desnutridos con cáncer de cabeza y cuello¹⁰⁷. Todo esto trae consigo una serie de consecuencias que se esquematizan en la Figura 3.

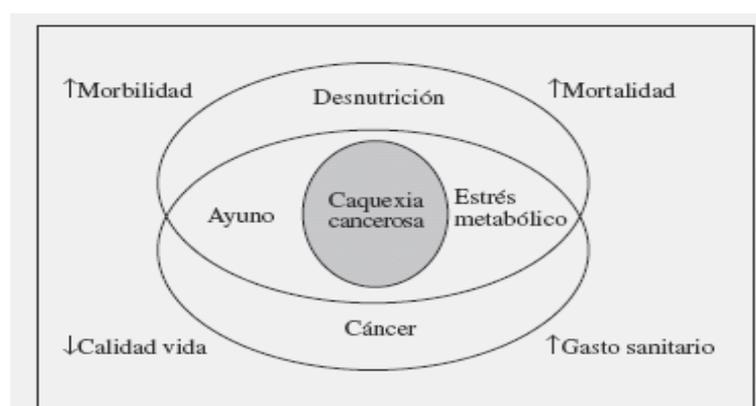


Figura 3. Factores de riesgo y consecuencias de la caquexia cancerosa

Se han realizado diversos estudios para determinar si la disminución de peso antes, durante y después del tratamiento antineoplásico es un buen indicador para establecer el tipo de plan alimentario que deberá llevar el paciente. DeWys y cols., en 1980, publicaron que la pérdida de peso se correlaciona con menor tiempo de supervivencia y la respuesta hacia el tratamiento de quimioterapia es disminuida. Además, la desnutrición previa al tratamiento empeoraba el pronóstico y la frecuencia de la pérdida de peso es mayor conforme aumentan los sitios anatómicos con metástasis. Las observaciones enfatizan el efecto pronóstico de la pérdida de peso⁸.

Síntomas nutricionales en pacientes con cáncer	Todos los pacientes	Pacientes con enfermedad diseminada
Anorexia	54%	59%
Disminución ingesta	61%	67%
Sobrepeso	14%	13%
Normopeso	37%	33%
Peso inferior al normal	49%	54%
Pérdida de peso:		
- Cualquier %	74%	76%
- < 5%	15%	15%
- del 5-10%	22%	20%
- del 10-20%	26%	27%
- > del 20%	11%	15%

Tabla VII. Síntomas nutricionales en pacientes ambulatorios con cáncer¹³

La toxicidad de los citostáticos se intensifica debido a la ausencia de proteínas transportadoras y a la disminución de la filtración glomerular que se produce en la desnutrición, que cursa frecuentemente con algún grado de deshidratación. Estos factores aumentan la concentración de los citostáticos en sangre y por tanto su toxicidad^{91,108}. La malnutrición se correlaciona también con la aparición de complicaciones en el postoperatorio¹⁰⁹, y la mejoría del estado nutricional por la administración de soporte nutricional preoperatorio en pacientes con cáncer que presentan desnutrición, disminuye las complicaciones quirúrgicas¹¹⁰. Otros trabajos han encontrado relación entre pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia y otros parámetros nutricionales y mortalidad^{111,112}.

Alteraciones en la composición corporal

La composición corporal depende del tipo de desnutrición, o cuando ésta es tan severa es la causa de la muerte. Ésta se produce cuando la pérdida de masa magra llega a ser del 30%-40% y la masa grasa ha desaparecido casi por completo, lo que ocurre cuando el índice de masa corporal está por debajo de 11 Kg/m² en la mujer y de 13 Kg/m² en el hombre¹¹³.

El contenido de grasa corporal es un factor determinante en la proporción y en la velocidad de pérdida de masa magra, siendo el sobrepeso una condición protectora que disminuye ambos parámetros¹¹⁴. Por tanto, en el paciente que presenta un peso normal, y mucho más en el que ya tiene un peso bajo, la disminución del aporte calórico va a producir una mayor pérdida de masa magra y ésta va a ser más rápida que en el individuo con sobrepeso u obesidad.

Alteraciones del músculo esquelético

La desnutrición produce una disminución de la masa muscular con atrofia, rotura de miofibrillas y edema intersticial. A nivel funcional existe una disminución de la fuerza y de la resistencia al esfuerzo. En pacientes con cáncer gastrointestinal y pérdida de peso se ha observado una disminución de la fuerza comparados con pacientes sin pérdida de peso¹¹⁵. Al mismo tiempo se ha observado que la velocidad de pérdida de peso tiene una gran repercusión sobre el deterioro de la capacidad funcional del músculo esquelético produciéndose este antes de que aparezcan las alteraciones estructurales¹¹⁶. Todo ello aumenta la relevancia de los índices de pérdida de peso y del registro de la ingesta calórica de los días o semanas previas para valorar el riesgo de complicaciones en un paciente determinado. Estos efectos están acentuados si al deficiente aporte calórico se suma el hipercatabolismo ocasionado por el estrés o la proteólisis muscular propia de la caquexia cancerosa. Sin embargo, también con el inicio de la realimentación, se reinicia la recuperación funcional muscular, cuando aún no se han recuperado los cambios estructurales¹¹⁷, lo que hace pensar que existen otros factores independientes del volumen de masa muscular que participan en el deterioro funcional. Estos factores podrían ser el retraso de la relajación, las alteraciones intracelulares de electrolitos y micronutrientes, el deterioro de la utilización de glucosa por el músculo, que en el cáncer estaría intensificado por la existencia de resistencia a la insulina, la disminución de la actividad enzimática y posibles defectos en el potencial de membrana o en las bombas de sodio y potasio dependientes de ATP.

Alteraciones del aparato respiratorio

La disminución de la masa y la contractilidad del diafragma y del resto de los músculos respiratorios, se correlacionan con la reducción de la ventilación pulmonar y la capacidad vital. También disminuye la potencia tusígena por el mismo motivo y se altera la movilidad de los cilios de las células epiteliales, todo lo cual favorece la aparición de atelectasia e infección (neumonías). Si la desnutrición es grave también se produce disnea con la actividad física ligera, e incluso con la ingesta calórica, lo que limita la misma. Además está alterada la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercardia. Todos estos cambios hacen que la neumonía sea una de las causas más frecuentes de muerte en el paciente oncológico, sobretodo en el paciente oncológico de cabeza y cuello en el que es frecuente ocurran problemas de aspiraciones o de microaspiraciones.

Alteraciones cardíacas

El músculo cardíaco disminuye en peso y volumen, lo que afecta al grosor de la pared ventricular y a la capacidad interna de la cámara ventricular, lo cual origina disminución del índice cardíaco, hipotensión, bradicardia y prolongación del espacio QT; y finalmente si la desnutrición es importante puede aparecer fallo cardíaco, cuyo riesgo aumenta durante la realimentación¹¹⁸. También se han descrito alteraciones del ritmo que potenciadas por deficiencias electrolíticas pueden ser causa de muerte súbita. Todo esto, aplicado a pacientes fumadores y bebedores como suelen ser los de cabeza y cuello, aumentaría el riesgo de sufrir estas complicaciones.

Alteraciones del sistema inmune

La deficiente síntesis proteica altera las barreras mecánicas a la infección como piel y mucosas; también disminuye la secreción de moco y las células epiteliales ciliadas. Se altera especialmente la inmunidad celular con disminución del número de linfocitos, alteración de la relación CD4/CD8 y disminuye la actividad fagocitaria y bactericida de monocitos y neutrófilos. En la malnutrición energético-proteica grave está disminuida también la respuesta a la infección de las proteínas de fase aguda. Estudios en pacientes con cáncer de esófago, de cabeza y cuello y de hígado han encontrado correlación entre la desnutrición y el número de linfocitos totales, linfocitos T, actividad fagocitaria y bactericida de neutrófilos y ausencia de respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada^{119,120}.

Además de la disminución calórico-proteica, el déficit de diversos micronutrientes como Zn, Fe, Se, Cu, Vit-C y Ac. Fólico, pueden alterar la respuesta inmunitaria.

Alteraciones del aparato digestivo

En la desnutrición se produce atrofia de las vellosidades intestinales con disminución de la altura de los *microvilli*, de la replicación celular en las criptas y desaparición de la actividad enzimática. Estos cambios son consecuencia de la deficiente síntesis proteica debido a la falta de sustrato proteico para la misma, junto a la elevada

tasa de renovación de las células epiteliales y la corta vida media de las enzimas intestinales; pero estos cambios están también ligados a la ausencia de nutrientes en la luz intestinal, que suponen un factor trófico y el más potente estímulo para la proliferación celular. La secreción gástrica, pancreática y biliar está también disminuida¹²¹.

Estas alteraciones conducen a malabsorción y diarrea que se manifiestan más claramente durante la realimentación en la malnutrición severa, aunque frecuentemente se pueden tolerar y absorber nutrientes en pequeñas cantidades. También se ha sugerido que los cambios estructurales intestinales conllevarían un aumento de la permeabilidad con la consiguiente traslocación bacteriana, pero los estudios al respecto son contradictorios y no concluyentes.

Como se señaló someramente al principio de este trabajo, el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁸ analizó la frecuencia de la malnutrición y sus implicaciones pronósticas en 3.047 pacientes que participaron en 12 protocolos de quimioterapia realizados por dicho grupo. Se objetivó que para cada estirpe neoplásica existía un descenso en la supervivencia en asociación directa con el grado de pérdida de peso. Este dato alcanzó la significación estadística en nueve de los doce ensayos (mama, sarcoma, colon, próstata, pulmón microcítico y no microcítico, gástrico, y dos con linfoma no *Hodgkin*). No existen este tipo de estudios en pacientes oncológicos de cabeza y cuello. Los resultados más espectaculares se evidenciaron en pacientes con sarcomas, linfomas no *Hodgkin*, cáncer de colon y cáncer de próstata, en los que la mediana de supervivencia de los pacientes que conservaban su peso habitual era el doble que la de los que lo perdieron.

Al analizar los datos por categorías de malnutrición, la mediana de supervivencia en el grupo con pérdidas del 5-10% fue menor que aquella de los del grupo con pérdidas menores del 5% en siete de los doce protocolos, pero las diferencias fueron muchas veces mínimas. La supervivencia de los que presentaban pérdida de más de 10% de peso no fue peor que los de la categoría de entre 5 y 10%. Estos datos sugerían la existencia de tres grupos en función de la supervivencia asociada al grado de malnutrición.

En once de los ensayos se apreció peor tasa de respuestas a la quimioterapia en los pacientes con pérdida de peso (cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon y carcinoma no microcítico de pulmón), sin embargo la diferencia sólo fue significativa en el ensayo para cáncer de mama (61% *versus* 44%, $p = 0,01$). Estos datos han sido confirmados posteriormente en ensayos clínicos en pacientes con neoplasias gastrointestinales¹²².

La malnutrición se correlacionó con el estado general (*performance status*, PS) de los pacientes en once de los doce protocolos, pero sólo en uno de ellos la diferencia alcanzó significación estadística.

El siguiente paso fue analizar el valor pronóstico de la pérdida de peso estratificada por categorías de PS. En los pacientes con PS favorable (0-1) la supervivencia fue menor cuando había pérdida de peso en diez de los protocolos, con significación estadística para siete de ellos. Sin embargo, cuando el PS era de 2-4 la supervivencia se acortaba tan sólo en seis ensayos con un único caso en el que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

Finalmente se evaluó la correlación entre la presencia de malnutrición y el estadio tumoral, demostrándose que en las neoplasias mamarias, los sarcomas y los carcinomas de colon la pérdida de peso mayor del 10% era más frecuente cuando se encontraban afectados más de dos órganos a distancia. Al analizar el valor pronóstico de la pérdida de peso en función del número de órganos afectados por el tumor se determinó que la malnutrición modificaba el pronóstico únicamente en los casos de enfermedad limitada. Cuando la diseminación tumoral era masiva, la pérdida de peso no modificaba la supervivencia. En los casos de cáncer gástrico y de páncreas, la pérdida de peso no afectaba a la supervivencia, cualquiera que fuera la extensión del tumor.

La malnutrición afecta a la supervivencia por sus repercusiones sobre el funcionamiento de diversos órganos y aparatos. Además, la situación nutricional del paciente con cáncer influye decisivamente en la aparición de complicaciones de otra índole tales como la trombosis asociada a catéteres centrales¹²³.

1.5. DETECCIÓN DE DESNUTRICIÓN Y VALORACIÓN NUTRICIONAL

Existe una fuerte asociación entre desnutrición y cáncer, en especial en los pacientes que padecen el del tipo de cabeza y cuello, ya que manifiesta más la sintomatología que se revisó con anterioridad. Debido a que este grupo es el que con mayor frecuencia presenta un cuadro de desnutrición desde su diagnóstico, *Dudrick* y cols.⁹ propusieron los siguientes criterios para definir la desnutrición:

- 1.- Una pérdida de peso reciente no intencional o inexplicable de 10% o más.
- 2.- Nivel de albúmina sérica menor a 3.4 g/dL.
- 3.- Cuenta total de linfocitos menor a 1 500.
- 4.- Baja inmunocompetencia, determinada por una serie de pruebas cutáneas estandarizadas.

La combinación de dos de estos criterios es una indicación de desnutrición previa al tratamiento antineoplásico.⁹

La pérdida de peso es un indicador del riesgo de desnutrición en el que se encuentra el individuo evaluado. Una pérdida no intencional de 5% o más, dentro de un mes, indica que el sujeto corre un riesgo de desnutrición. Si presentó una pérdida de peso de 10% o mayor en seis meses, se asocia con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones o muerte durante el tratamiento¹²⁴.

1.5.1. Evaluación del estado nutricional

Para poder identificar a los pacientes malnutridos, necesitamos herramientas de trabajo que traduzcan fielmente la situación nutricional de la persona evaluada, que no sean costosos y que puedan realizarse de forma rápida, sencilla y reproducible.

Existen herramientas que miden distintos valores para darnos una idea de la situación en la que se encuentra el organismo o alguno de sus compartimentos como el adiposo, el muscular o el visceral. Estas herramientas son la antropometría, la

determinación de proteínas plasmáticas y la bioimpedancia eléctrica que pueden requerir un cierto tiempo para realizarlas y un adecuado entrenamiento para su valoración.

Por tanto contamos con métodos de diagnóstico de la desnutrición que están basados en una valoración nutricional completa.

Hay otros métodos que se emplean generalmente para realizar un cribado o diagnóstico rápido de malnutrición, debiéndose completar el estudio para llegar a un diagnóstico más preciso en los casos en los que nos alerten de una posible malnutrición. Estos métodos son más sencillos y rápidos de realizar y pueden llegar a ser muy aproximados a la situación real y reproducible si hay un entrenamiento adecuado e incluyen diversos tipos que tienen en común la inclusión de preguntas sobre hábitos alimentarios y determinaciones antropométricas y/o bioquímicas básicas si se da el caso. Lo que podemos exigirles a los métodos rápidos es que sean muy sensibles aunque puedan perder en especificidad; es decir, que no quede ningún paciente malnutrido sin diagnosticar aunque se incluyan erróneamente algunos pacientes que sí están bien nutridos.

Por lo tanto, para realizar una valoración del estado nutricional lo más eficiente posible, debe realizarse un método rápido y, si se da el caso de malnutrición o riesgo de la misma, proceder a una valoración nutricional completa.

En esencia, no existen diferencias entre una prueba diagnóstica y una de cribado, sus propiedades son comunes; sólo las aplicaciones son distintas. Las pruebas diagnósticas se realizan para verificar la naturaleza de un síntoma, síndrome o consulta en pacientes bajo sospecha de enfermedad. En general se trata de personas seleccionadas en base a una sospecha diagnóstica o por presentar síntomas, signos u otras pruebas diagnósticas previas que modifican la imagen de normalidad. Las pruebas de cribaje, por el contrario, se realizan en general para identificar individuos con riesgos distintos de padecer una enfermedad pero asintomáticos.

En cualquiera de las dos situaciones nos puede interesar más la sensibilidad o la especificidad (visión instrumental) o bien las consecuencias de un falso positivo o negativo (visión clínica). Esto depende de la situación específica en la que trabajemos independientemente de que sea con intenciones diagnósticas o de cribado.

1.5.1.1. Métodos de diagnóstico de desnutrición.

- Métodos clásicos de valoración nutricional

Antropometría

- *Peso, talla e índice de masa corporal.*

El peso y la talla son las medidas antropométricas más fáciles de determinar y suponen un medio preciso, rápido y reproducible de valoración nutricional, debiendo tenerse en cuenta la ropa y el calzado a la hora de medirlas, así como determinadas circunstancias como los edemas, la ascitis y un gran crecimiento tumoral que limitan la utilidad del peso como medida antropométrica. El peso debe compararse con valores

apropiados para el sexo, talla y edad mediante tablas; en nuestra población se han venido empleando tradicionalmente las tablas de *Alastrúe*¹²⁵.

Hay otras dos formas de mejorar el rendimiento del peso en la valoración del estado nutricional, que son el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso. El Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de *Quetelet* es una medida que relaciona el peso con la talla. Es necesario tener en cuenta que el peso se afecta más que la talla por el estado nutricional y la composición corporal; para evitar este problema, se aumenta el valor relativo de la talla (elevándola al cuadrado), o lo que es lo mismo, se disminuye el valor relativo del peso. El IMC se define por la siguiente ecuación:

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg.)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$$

De esta forma se puede establecer una clasificación que relaciona el peso y la talla con el riesgo que supone para la salud tanto el déficit como el exceso de peso para la talla. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) realizó la última clasificación en el año 2000 aportando modificaciones a la previa de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹²⁶.

Grupo	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad grado I (leve)	30-34,9
Obesidad grado II (moderada)	35-39,9
Obesidad grado III (mórbida)	40-49,9
Obesidad grado IV (extrema)	≥50

IMC: índice de masa corporal.

Tabla VIII. Clasificación de la SEEDO según el índice de masa corporal¹²⁶

Otra forma de medida relativa de peso es el porcentaje de pérdida de peso, que se valora del siguiente modo:

$$\text{Pérdida de peso (\%)} = (\text{peso habitual} - \text{peso actual}) \times 100 / \text{peso habitual.}$$

Una pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria en un período de tiempo inferior a 6 meses es un criterio de primera línea de malnutrición, incluyéndose en muchas de las definiciones de la misma¹²⁷ y teniendo significado pronóstico en los pacientes con cáncer^{8,128}.

➤ *Pliegues cutáneos*

La determinación de los pliegues cutáneos tricípital, bicipital, subescapular y supraíliaco mediante un lipocalibrador nos permite cuantificar de forma indirecta la masa grasa corporal, aplicando alguna de las diversas fórmulas existentes para tal fin.

El pliegue cutáneo tricípital es el más empleado y estima la masa grasa periférica. Se mide en el punto medio de la cara posterior del brazo en extensión y relajado, entre el acromion y el olécranon, con el pliegue paralelo al eje longitudinal del brazo. El pliegue cutáneo bicipital se mide de igual modo y en la misma zona pero en la cara anterior del brazo; hace referencia a la masa adiposa visceral. El pliegue subescapular se determina bajo el vértice inferior de la escápula y debe formar 45° con la columna. El pliegue supraíliaco se mide en la línea media axilar entre la última costilla y la cresta ilíaca, formando un ángulo de 45° con la línea inguinal media.

En todos los casos es preciso realizar el proceso tres veces y promediar los valores obtenidos en milímetros.

Existen tablas de referencia que nos dan los valores medios para un grupo de pacientes de la misma edad y sexo. Sin embargo, su utilidad esta limitada por la presencia de edemas o situaciones de encamamiento del paciente. A su vez, está influenciada por el coeficiente de variación de la medida, la variabilidad entre diferentes observadores y la definición de estándares de normalidad.

➤ *Circunferencias*

La circunferencia del brazo es la más empleada y nos informa del estado de los compartimentos adiposo y muscular. Se mide alrededor del brazo y de la misma forma y a la misma altura que los pliegues tricípital y bicipital, es decir, en el punto medio del brazo no dominante entre el acromium y el olécranon.

Más utilidad tiene la circunferencia muscular del brazo (CMB) que se obtiene a partir de la circunferencia del brazo (CB) y del pliegue cutáneo tricípital (PCT) aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - 0,314 \times \text{PCT (mm)}$$

Otras circunferencias que en ocasiones se determinan son la de la pantorrilla y la abdominal. La primera se emplea en uno de los métodos rápidos de valoración nutricional (*Mini-Nutritional Assessment*) y la segunda se emplea para establecer el riesgo cardiovascular en los casos de obesidad.

➤ *Impedanciometría*

La impedanciometría es un método sencillo y reproducible de evaluación de la composición corporal, indirectamente, del estado nutricional. Se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de bajas potenciales e intensidad a distintas frecuencias que se

transmite de forma distinta a través de los tejidos magros y adiposos, siendo mayor la conducción por el primero. Se detectan en los electrodos impedancia, resistencia y reactancia y, a partir de éstas, las masas grasa, magra y el contenido de agua. Asumiendo que el factor de hidratación es constante, se puede deducir el valor de la masa magra y la masa grasa.

Este método tiene la ventaja de que es una técnica sencilla, relativamente barata, reproducible, no invasiva y que requiere escasa cooperación por parte del paciente. Sin embargo, se carece de estudios consistentes que prueben su validez a la hora de definir el riesgo de los pacientes. Las principales limitaciones de este método son aquellas situaciones clínicas que implican variabilidad del agua corporal total y del contenido en electrolitos. Los nuevos sistemas de impedancia utilizan varias frecuencias diferentes y permiten hacer una estimación más precisa de los espacios intra y extracelular, lo cual puede dar más información del estado nutricional del paciente. Se considera una masa adiposa insuficiente cuando el porcentaje de grasa corporal es inferior al 12% en hombres y 20% en mujeres y excesiva por encima del 25% y 33%, respectivamente.

Determinación de proteínas plasmáticas

Han sido los indicadores tradicionales del estado nutricional. Se emplean para valorar el compartimento proteico visceral y habitualmente se determinan albúmina, transferrina, prealbúmina y/o proteína transportadora del retinol (RBP). Todas son sintetizadas en el hígado y no dependen únicamente del estado nutricional, sino que se modifican en determinadas situaciones que deberíamos descartar (Tabla XII), por lo que no son del todo específicas de malnutrición. En la Tabla IX se exponen sus vidas medias, niveles plasmáticos y características funcionales. El valor diagnóstico de las proteínas secretoras hepáticas¹²⁹ se esquematiza en la Tabla X y queda establecido por los siguientes motivos:

- Tienen vida media corta.
- Tienen tasa constante de degradación.
- Tienen tasa rápida de síntesis.
- Refleja los cambios en los compartimentos durante la depleción y repleción nutricional: disminuyen al disminuir los ingresos y aumentan al aumentar los ingresos.
- Sirve para elaborar pronósticos.

Proteína	PM (kDa)	Vida media (días)	Tamaño del pool	Funciones
Albúmina	68.0	18-20	3.5-5.0 g/kg	Cadena polipeptídica única entrecruzada por 17 puentes disulfuro La proteína circulante más abundante en el plasma y el líquido extracelular Proteína de transporte Sostenimiento de la presión oncótica del plasma
Transferrina	79.6	7-8	< 100 mg/kg	Cadena polipeptídica única Presenta dos dominios homólogos que pueden unir un átomo de hierro Transporte del hierro: 30-40% de la transferrina está saturada por 98-99% del hierro circulante El tamaño del pool de transferrina es menor que el de albúmina
Prealbúmina	55.0	1-2	10 mg/kg	Proteína tetramérica: las cuatro subunidades son idénticas entre sí y se disponen alrededor de un túnel que en sus extremos tiene sendos sitios de unión para la tiroxina Transportadora de tiroxina Forma un complejo equimolecular con la proteína de unión al retinol: 50-70% de la prealbúmina se encuentra en forma de complejo prealbúmina-PUR Alto contenido en triptófano Pool de tamaño pequeño Sitio de degradación: riñón Sinonimia: transtiretina TBPA (<i>thyroid-binding-prealbumin</i>)
Proteína de unión al retinol	21.0	0.5 -1.0	2 mg/kg	Transportadora de la forma alcohólica de la vitamina A Sitio de degradación: riñón

Tabla IX. Propiedades de las proteínas secretoras hepáticas¹²⁹

Indicador	Diagnóstico	Pronóstico	Vigilancia
Albúmina	Suficiente para el diagnóstico de estados de desnutrición Sensibilidad: 89% Especificidad: 56%	Útil en el pronóstico de complicaciones y mortalidad	No útil La larga vida media conspira contra los cambios a corto plazo (< 7 días) en respuesta a la terapia nutricional
Transferrina	Utilizada en el diagnóstico de estados de desnutrición Sensibilidad: 40% Especificidad: 69%	Útil en el pronóstico de complicaciones y mortalidad	Las concentraciones séricas se modifican más tempranamente en respuesta a la terapia nutricional
Prealbúmina	Útil en el diagnóstico de los estados de desnutrición Debe estudiarse conjuntamente con la proteína C reactiva para el diagnóstico diferencial de la respuesta a la agresión	Útil en el pronóstico de complicaciones y mortalidad	Muy sensible ante cambios tempranos en los compartimentos corporales en respuesta a la terapia nutricional
Proteína de unión al retinol	Poco utilizada Relación costo-beneficio desfavorable Se ha utilizado en el diagnóstico de los estados de desnutrición	Poco utilizada Relación costo-beneficio desfavorable Se ha utilizado en el pronóstico de episodios de morbilidad y mortalidad	Poco utilizada Relación costo-beneficio desfavorable Muy sensible ante cambios tempranos en los compartimentos corporales

Tabla X. Utilidad de las proteínas secretoras hepáticas como indicadores del estado nutricional¹²⁹

Indicador	Proceder	Valores de referencia (g/L)	Valor de corte (g/L)
Albúmina	Colorimétrico: Verde Bromocresol Púrpura Bromocresol	35-55	26-31: depleción moderada < 25: depleción grave
Transferrina	Inmunonefelometría	> 2.0	1.0-1.5: depleción moderada < 1.0: depleción grave
Prealbúmina	Inmunonefelometría	> 0.2	0.05-0.1: depleción moderada < 0.05: depleción grave
Proteína de unión al retinol	HPLC RIA EIA	0.030- 0.050	< 0.015: depleción grave

Tabla XI. Métodos de determinación de las proteínas secretoras hepáticas¹²⁹

➤ *Albumina*

La albúmina es indispensable en los protocolos de evaluación nutricional¹³⁰. Sus funciones principales son mantener la presión oncótica y transportar múltiples sustancias.

La determinación de la albúmina plasmática sirve para el diagnóstico de estados de *Kwashiorkor*, deficiencias crónicas de proteínas en la dieta¹³¹.

La albúmina sérica es insensible a la calidad energética de la dieta, y su concentración sérica no se altera con la deprivación energética y proteínica hasta después de un tiempo prolongado.

Sólo 40% de la albúmina está contenida en la sangre: si hay aporte proteínico adecuado no ocurre alteración del contenido plasmático de albúmina. La comprobación de albúmina sérica disminuida permite afirmar que el déficit nutricional es de larga duración en el paciente.

Forse y cols.¹³² observaron pacientes desnutridos con afectación de los indicadores antropométricos y cifras séricas normales de albúmina (paradigma del ayuno prolongado no complicado). Se demostró una asociación del 89% entre albúmina sérica disminuida y signos de depleción proteínica. Sin embargo, la asociación entre las cifras normales de albúmina y la conservación de los compartimentos proteínicos fue de 56%.

Como marcador pronóstico hay que decir que cifras reducidas de albúmina se asocian a morbilidad incrementada (sepsis, dehiscencia de suturas, fístulas), mortalidad incrementada y aumento de la estancia hospitalaria. Igualmente, la reducción de sus valores por debajo de la normalidad incrementa cuatro veces la morbilidad, y seis veces la mortalidad posquirúrgica¹³³.

También quedó demostrado que cifras reducidas de albúmina incrementan dos veces la morbilidad, y tres veces la mortalidad de pacientes mayores de 60 años de edad¹³⁴.

Niveles de albúmina menores de 32 g/L predicen la probabilidad de complicaciones con sensibilidad de 72%, y especificidad de 71%. Valores menores de 25 g/L predice la mortalidad con exactitud del 93%¹³⁵. La albúmina es suficiente en la predicción de complicaciones^{136,137}, y por tanto se incluye en índices pronósticos de morbilidad y mortalidad.

En cuanto a la vigilancia no es de utilidad por la vida media alargada de esta proteína. Las cifras de albúmina no se modifican después de siete días de terapia nutricional^{138,143}.

Las situaciones que reducen sus niveles por disminución de síntesis, incremento de su degradación o salida al espacio extravascular son: hipotiroidismo, hipertiroidismo, corticoides, carcinoide, estrés psicológico agudo, hepatopatías, cirugía, quemados y algunas neoplasias malignas.

➤ *Transferrina*

La utilidad diagnóstica de la transferrina es intermedia entre la de la albúmina y la de la prealbúmina¹³⁹. Es sensible a los cambios en la composición energética y proteica de la dieta. Las cifras de transferrina se han demostrado disminuidas en niños con marasmo o Kwashiorkor¹³¹.

Esta proteína se asocia con deterioro del estado nutricional con sensibilidad del 40% y especificidad del 69%¹⁴⁰.

En cuanto al pronóstico, valores de transferrina < 2.0 g/L predicen la aparición de complicaciones con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 55% y se relacionan con una tasa incrementada de morbilidad y mortalidad¹⁴¹. Si la transferrina no mejora después de la terapia nutricional parenteral se ha demostrado que se incrementa tanto la morbilidad como la mortalidad¹⁴². Por todo esto, la transferrina está integrada en distintos índices pronósticos de morbilidad y mortalidad.

Para control de la desnutrición hay estudios que señalan que las cifras de transferrina se incrementan 1.3 veces en respuesta a siete días de terapia nutricional¹⁴³ por lo que es más sensible a la hora de indicar cambios recientes en el estado nutricional. Sin embargo, los cambios en el estado nutricional del paciente pueden tardar más de siete días antes de que se traduzcan en cifras incrementadas de transferrina sérica¹³⁸.

Su función es transportar el hierro, por lo que alteraciones en su metabolismo afectan a los niveles de la proteína y disminuyen los valores de ésta en la insuficiencia renal y las infecciones crónicas. Es necesario saber que, en estados de depleción o exceso de hierro, la transferrina se encuentra elevada o disminuida, respectivamente; por tanto, debe interpretarse con cautela en estas situaciones. Va a ser más útil en el seguimiento de los pacientes que en la valoración nutricional inicial, ya que las modificaciones en su concentración se correlacionan positivamente con el balance nitrogenado^{143,144}.

➤ *Prealbúmina*

Es más sensible que la albúmina y que la transferrina en detectar cambios en el estado nutricional¹⁴³, ya que tiene una vida media más corta (2 días). Se eleva rápidamente en respuesta al tratamiento nutricional, y tiene una buena correlación con el balance nitrogenado. Su respuesta al tratamiento nutricional es un excelente factor pronóstico de supervivencia en el cáncer¹⁴⁵.

El alto contenido de triptófano de la prealbúmina la hace muy sensible a las variaciones de la calidad proteínica de la dieta habitual. Las cifras de prealbúmina responden rápidamente ante una disminución de la calidad y la cantidad de la ingesta alimentaria, incluso con un ingreso proteínico conservado^{139,146}. Se han encontrado cifras disminuidas de prealbúmina en pacientes en espera de ser intervenidos quirúrgicamente¹⁴⁷.

En cuanto al pronóstico, una prealbúmina que no mejora después de la nutrición parenteral total se asocia con morbilidad y mortalidad incrementadas¹⁴². Esta proteína también está integrada en índices pronósticos de morbilidad y mortalidad^{148,149}.

La prealbúmina es sensible ante la repleción nutricional, incrementándose 1.5 veces después de siete días de terapia nutricional¹⁴³. Está aceptada más como un indicador de la repleción nutricional que del estado nutricional.

Un descenso en los niveles de prealbúmina se acompaña de complicaciones hasta en un 40% de los casos¹⁵⁰. Sin embargo, se trata también de un reactante negativo de fase aguda y, por tanto, disminuye en caso de infección, traumatismo, cirugía, además en situaciones de insuficiencia renal puede verse aumentada su concentración plasmática, ya que tiene una excreción principalmente renal. Realiza el transporte plasmático de las hormonas tiroideas, por lo que se altera en las disfunciones tiroideas.

➤ *Proteína transportadora del retinol*

Esta proteína es la de vida media más corta (12 horas). Su aumento tiene una sensibilidad moderada (65%) para detectar un balance nitrogenado positivo, pero muy baja especificidad. Sus bajas concentraciones plasmáticas, su corta vida media y baja especificidad hacen que se emplee con menos frecuencia que las anteriores.

Las concentraciones de proteína de unión al retinol se reducen en 30% en las etapas agudas del *Kwashiorkor*¹⁵¹. Forma parte de índices pronósticos del estado nutricional¹⁴⁹. Su concentración se ve duplicada a los siete días, se triplica a los quince días de iniciada la terapia nutricional¹⁵¹. La repleción nutricional en mujeres intervenidas de cáncer y tratadas perioperatoriamente con nutrición parenteral se tradujo en incremento de las cifras séricas de proteína de unión al retinol¹⁴².

La proteína de unión al retinol se asoció positivamente con un balance nitrogenado con incremento positivo en pacientes críticos ventilados bajo terapia nutricional, aun con cifras persistentemente elevadas de proteína C reactiva¹⁵².

Transporta la vitamina A y sus niveles disminuyen de forma paralela a la misma y al zinc, además de tras las intervenciones quirúrgicas y en el hipertiroidismo. Se encuentra aumentada en insuficiencia renal, ya que se excreta fundamentalmente a través del riñón.

Proteína	Cifras incrementadas	Cifras disminuidas
Albumina	Infusión de albúmina al 20%	Eclampsia Enteropatías perdedoras de proteínas Quemaduras Síndrome nefrótico Derrames intracavitarios Paracentesis Daño hepático Sepsis Estados de hipercatabolia
Transferrina	Embarazo Hepatitis Pérdidas crónicas de sangre Deficiencia de hierro	Infección Daño hepático Síndrome nefrótico Estados de hipercatabolia Hemosiderosis
Prealbúmina	Daño renal	Cifras reducidas de tiroxina Cifras reducidas de proteína de unión al retinol Daño hepático Sepsis
Proteína de unión al retinol	Daño renal	Cifras reducidas de vitamina A Daño hepático Déficit de zinc

Tabla XII. Variables que interfieren con la utilidad de las proteínas secretoras hepáticas¹²⁹

Linfocitos sanguíneos y pruebas de sensibilidad cutánea

Como se comentó anteriormente, en el paciente malnutrido existe una alteración del sistema inmunológico. En esta premisa se basa la valoración nutricional a través de la medición de la inmunidad celular mediante cuantificación de linfocitos en sangre periférica y la respuesta cutánea a los antígenos de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, el valor predictivo de estas pruebas está disminuido por la existencia de múltiples factores como la cirugía, uso de esteroides, quemaduras, anestesia, quimioterapia, etc., que pueden causar anergia cutánea y disminución de los linfocitos sanguíneos.

Evalúa groseramente las reservas inmunológicas momentáneas de la economía, y con ello, las condiciones del mecanismo de defensa celular del paciente.

Se calcula indirectamente a partir de los recuentos total y diferencial de los leucocitos:

$$\text{CTLF (células/mm}^3\text{)} = \text{recuento de leucocitos} * \% \text{ linfocitos} * 10$$

Sus valores de referencia son¹⁵³:

Normal: > 1,500 células/ mm³.

Valores de corte: Depleción moderada: 800-1,200 cel/mm³.

Depleción grave: < 800 células/mm³.

Es importante tener en cuenta que la lectura de los “tests cutáneos” tiene un retraso de al menos 48 horas, por lo que no es un buen método para la toma de decisiones rápidas.

La utilidad de los indicadores de inmunocompetencia se muestra en la Tabla XIII.

	Conteo de linfocitos	Hipersensibilidad cutánea retardada
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes desnutridos con cuentas disminuidas de linfocitos (Bistrian BR, <i>et al.</i> Am J Clin Nutr 1975;28:1148-55) 	<ul style="list-style-type: none"> • La desnutrición se asocia con afectación de la hipersensibilidad cutánea retardada (Dominioni L, <i>et al.</i> JPEN 1981;5:300) • En pacientes en espera de una intervención quirúrgica: de 157 bien nutridos, 61.1% no respondió a antígenos de recordatorio. De 99 desnutridos, 78.2% no respondió (Larrea J, <i>et al.</i> Nutrición Hospitalaria 1991;6:94-97) • 25% de los pacientes en los que se practicó una laparotomía electiva no respondieron (o lo hicieron pobremente) a cuatro antígenos de recordatorio. No hubo diferencias entre los grupos con buena y mala respuesta con respecto a las tasas de morbilidad y mortalidad (Ausobsky JR. Br J Surg 1982;69:342). Es posible que el estado nutricional preoperatorio estuviera conservado (comentario personal) • No ocurrieron diferencias entre las tasas de infección de pacientes bien nutridos con mala y buena respuesta a antígenos de recordatorio (Braga M, <i>et al.</i> JPEN 1988;12:138)
Pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> • La cuenta de linfocitos es un predictor de riesgo de sepsis posoperatoria (Lewis RT, Klein H. J Surg Res 1979;26: 365) • Una cuenta de linfocitos < 1500 células/mm³ se asocia con morbilidad y mortalidad incrementadas (Seltzer MH, <i>et al.</i> JPEN 1979; 3:157-9; Seltzer MH, <i>et al.</i> JPEN 1981;5:70-72) • Junto con la albúmina, la cuenta de linfocitos es un buen predictor de complicaciones y muerte (Winters JO, Leider ZL. Ann Surg 1983;49:533) • La cuenta de linfocitos permite identificar a los que se beneficiarán de la terapia nutricional (Winters JO, Leider ZL. Ann Surg 1983;49:533) • Una serie de tres cuentas de linfocitos consecutivos menores de 1,000 células/mm³ es indicadora de mortalidad a corto plazo en pacientes críticos (observación personal) • La cuenta de linfocitos se integra en índices pronósticos de morbilidad y mortalidad (Fourtanier G, <i>et al.</i> Gastroenterol Clin Biol 1987; 11:748-52) 	<ul style="list-style-type: none"> • La anergia se asocia con riesgo incrementado de sepsis y muerte (Christou NV, <i>et al.</i> Surg Gynecol Obstet 1981;152:297) • De 232 pacientes en los que se evaluó la hipersensibilidad cutánea retardada antes de ser operados: la tasa de complicaciones en quienes respondieron fue de 7.1 vs 51% en los que no responden. La tasa de mortalidad fue de 2.2% en los que tuvieron respuesta vs 23.5% en los que no respondieron (Revhaug A, Giercksky KE. Acta Chir Scand 1984;150:279) • La anergia es un predictor independiente de la mortalidad por sepsis (Christou NV, <i>et al.</i> Ann Surg 1989; 210:69) • Pacientes desnutridos que no responden a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada mostraron tasas incrementadas de infección, si se comparan con los desnutridos con buena respuesta (Braga M, <i>et al.</i> JPEN 1988;12:138) • La hipersensibilidad cutánea retardada está integrada en índices pronósticos de morbilidad y mortalidad (Mullen JL, <i>et al.</i> Ann Surg 1980;192:604-13; Bistrian BR, <i>et al.</i> Am J Clin Nutr 1981;34:2013-22; Christou NV. Can J Surg 1086;29:424-8; Fourtanier G, <i>et al.</i> Gastroenterol Clin Biol 1987;11:748-52; Christou NV, <i>et al.</i> Ann Surg 1989;210:69; Cirugía Española 1991;50:31-6)
Vigilancia	Poco valor en la vigilancia de la repleción nutricional (Chandra RK, Sarchielli P. Clin Lab Med 1993;13:455)	Poco valor en la vigilancia de la repleción nutricional
VARIABLES confundidoras	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis Tratamiento con esteroides Traumatismo 	<ul style="list-style-type: none"> Edad: el envejecimiento se asocia con anergia Sepsis Tratamiento con esteroides Traumatismo Enfermedades crónicas coexistentes

Tabla XIII. Utilidad de los indicadores de inmunocompetencia¹²⁹

- Valoración nutricional completa

La valoración nutricional completa incluye datos de la historia física del paciente, medidas antropométricas, marcadores bioquímicos y exploración física, tal y como se resume en la Tabla XIV.

A pesar de ser el método de referencia para el diagnóstico de desnutrición, han surgido muchos intentos por buscar un método diagnóstico de similar validez y mayor simplicidad y aplicabilidad, en un intento de hacer más sencillo el diagnóstico del paciente desnutrido.

Información a considerar para una evaluación completa del estado nutricional	
<p>Historia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta habitual. • Dieta actual y causas de cambio, alimentos alternativos/complementarios. • Recordatorio de 24 horas. • Apetito. • Alimentos preferidos. • Adicción a tabaco, alcohol o ambos. • Con quién vive, estructura familiar. • Quién selecciona y prepara los alimentos. • Estilo de vida del paciente; grupos de soporte y apoyos sociales. • Peso habitual. • Antecedentes de problemas de absorción, masticación, deglución y dentición. • Tratamientos previos. 	<p>Examen físico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de nutrientes específicos. • Diagnóstico de desgaste muscular. • Problemas de alimentación. <p>Datos antropométricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estatura actual. • Peso actual. • Porcentaje del peso ideal. • Porcentaje del peso habitual. • Porcentaje de pérdida del peso / lapso de tiempo. • Pliegue tricipital. • Circunferencia del brazo medio. • Circunferencia del músculo del medio brazo • Presencia de edema. <p>Datos bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta total de linfocitos. • Proteínas séricas (albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligado al retinol) • Índice creatinina/estatura.

Tabla XIV. Información a considerar para una evaluación completa del estado nutricional⁸⁹

- Protocolo de Chang^{154,155}.

Se trata de un método de valoración del estado nutricional desarrollado hace más de 20 años que se basa en 5 parámetros para llegar al diagnóstico nutricional; tres antropométricos: peso, Pliegue Cutáneo Tricipital (PCT) y Circunferencia Muscular del Brazo (CMB); y dos bioquímicos: albúmina y linfocitos.

Cada parámetro antropométrico (A) debe compararse con el percentil 50 de la población¹²⁵ con sus mismas características (sexo, edad y talla) y ver qué porcentaje del valor poblacional es el del paciente en cada caso:

$$\text{Porcentaje} = \text{valor del paciente} \times 100 / \text{percentil 50}$$

El valor obtenido se lleva a la tabla para cada parámetro antropométrico.

Los parámetros bioquímicos (B) también se trasladan a la tabla, obteniéndose una puntuación con cada uno. Se suman por separado los tres parámetros A y los dos B y esas puntuaciones se llevan a la tabla de puntuación del protocolo para obtener finalmente el diagnóstico nutricional.

Puntuación	1	2	3	4	
Peso	≥90%	80%-89%	60%-79%	<60%	A
PCT	≥90%	80%-89%	60%-79%	<60%	A
CMB	≥90%	80%-89%	60%-79%	<60%	A
Albúmina	3,15	2,8-3,15	2,1-2,8	<2,1	B
Linfocitos	1.350	1.200-1.350	900-1.200	<900	B

Tabla XV. Puntuación del protocolo de Chang^{154, 155}

Diagnóstico	Puntuación A	Puntuación B
Normal	3-4	2-3
M. proteica leve	3-4	4-5
M. proteica moderada	3-6	6-7
M. proteica grave	3-6	8
M. calórica leve	5-6	2-3
M. calórica moderada	7-9	2-4
M. calórica grave	10-12	2-4
M. mixta leve	5-6	4-5
M. mixta moderada	7-10	5-8
M. mixta grave	11-12	5-8

M: malnutrición.

Tabla XVI. Diagnóstico nutricional según las puntuaciones del protocolo de Chang^{154, 155}

- Mini Nutritional Assessment

Ha sido desarrollado específicamente y validado para población anciana de la comunidad, institucionalizada y hospitalizada. Tiene valor diagnóstico nutricional prequirúrgico y pronóstico de supervivencia.

Consta de una valoración previa puntuando 6 apartados, habiéndose comprobado que son los que mejor se correlacionan con la valoración nutricional convencional:

- a) pérdida de apetito en los tres meses anteriores;
- b) pérdida de peso en los tres meses previos;
- c) movilidad;
- d) enfermedad aguda o estrés en los tres meses previos;
- e) problemas de demencia y/o depresión
- f) índice de masa corporal.

Si en esta valoración previa se obtiene una puntuación adecuada no es necesario realizar los restantes 12 apartados pues no hay datos que sugieran malnutrición.

Si se realiza de forma completa, nos clasifica a los pacientes en bien nutridos, riesgo de malnutrición y malnutrición establecida. Posee una muy elevada sensibilidad y especificidad (96% y 98%, respectivamente)¹⁵⁶ y es probablemente el método de cribado de malnutrición más adecuado para la población anciana en cualquier circunstancia, aunque no se ha validado específicamente para pacientes con enfermedad neoplásica.

- Valoración Global Subjetiva

Fue desarrollada a principios de los años 80 en la Universidad y Hospital General de Toronto. Ha mostrado una sensibilidad y especificidad superiores incluso a parámetros tradicionales como antropométricos, albúmina, transferrina, pruebas de hipersensibilidad retardada, índice creatinina-altura e índice pronóstico nutricional. Predice la incidencia de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía, trasplante hepático y diálisis y ha sido validado en pacientes con cáncer, permitiéndonos predecir quién se beneficiaría de una intervención nutricional. Ha demostrado ser una herramienta valiosa para estandarizar la evaluación oncológica es el *Subjective Global Assessment* (SGA) que ha sido aceptada por la Asociación Americana de Dietética.^{124,157,158, 159}

Se ha modificado posteriormente en varias ocasiones, la primera fue realizada por *Ottery* en el *Fox Chase Cancer Center* y dio lugar a la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)^{159,160} en la que incluyó síntomas característicos que pueden presentarse en el paciente con cáncer y que influyen en la pérdida de peso, por todos conocidos y que recoge *Grosvernor* y cols. en un estudio¹⁶¹.

La segunda modificación la realizaron *Persson* y cols. y la aplicaron a 87 pacientes con cáncer de aparato digestivo o urinario, concluyendo que su versión era una forma válida y sencilla de valorar el estado nutricional y que da una idea acerca del pronóstico¹⁶².

Posteriormente, *Ottery* y cols. desarrollaron la VGS-GP con puntuación (*scored PG-SGA*)¹⁶³ en un intento de obtener datos cuantitativos y el nivel de intervención nutricional que se precisa en cada caso concreto. El *scored PG-SGA* es más complejo de realizar y precisa de mayor entrenamiento para su valoración. El “*Scored VGS-GP*” es una adaptación posterior de la VGS-GP que intenta cuantificar cada uno de los puntos de la recogida de datos, de forma que además de las categorías A, B y C, se obtenga una puntuación que pueda ayudar al profesional sanitario a centrar mejor el abordaje nutricional del paciente, discriminando pequeñas diferencias entre los pacientes, que de otra forma estarían clasificados dentro de una misma categoría.

Dentro de la evaluación global del paciente oncológico se utilizan distintas escalas para valorar la toxicidad de los tratamientos que se aplican. Estas escalas se puntúan de 0 a 4, según el grado de toxicidad, siendo el 0 la ausencia de ésta, 1 toxicidad leve, 2 toxicidad moderada, 3 toxicidad grave y 4 compromiso vital, que obliga a suspender o retrasar los tratamientos. Así se consigue dar un paso más en la clasificación de estos pacientes consiguiendo discriminar más los distintos grados de afectación del estado de nutrición, lo que va a facilitar la reposición nutricional. Los puntos se van a ir otorgando en función del impacto sobre el estado nutricional:

- 0 PUNTOS: Repercusión mínima sobre el estado nutricional o riesgo de déficit.
- 1 PUNTO: Leve impacto sobre el estado nutricional.
- 2 PUNTOS: Moderado impacto.
- 3 PUNTOS: Severo impacto.
- 4 PUNTOS: Compromete la vida.

La escala de valoración no reemplaza a la clasificación de la valoración global subjetiva en las tres categorías definidas previamente: A, B y C. Esta última nos da idea del estado nutricional del paciente, mientras que la escala de valoración puede señalar la puntuación a partir de la cual es necesario instaurar un tratamiento nutricional. En algunos centros la evaluación es realizada por una enfermera u otro profesional sanitario del equipo de oncología y sólo se derivan a las Unidades de Nutrición aquellos en los que es necesario un abordaje nutricional más extenso. La clasificación en función del tratamiento nutricional médico basado en la escala de evaluación requiere una aproximación multidisciplinar.

HISTORIAL		A RELLENAR EXCLUSIVAMENTE POR EL PACIENTE	
<p>1. Peso: Consideraciones sobre mi peso actual y sobre la evolución de mi peso en las últimas semanas: En la actualidad peso alrededor de _____ kilos Mido aproximadamente _____ cm Hace un mes pesaba alrededor de _____ kilos Hace seis meses pesaba alrededor de _____ kilos Durante las dos últimas semanas mi peso: o ha disminuido⁽¹⁾ o no ha cambiado⁽²⁾ o ha aumentado⁽³⁾ (ver <i>Tabla 1</i> en la hoja de instrucciones) <input style="width: 30px;" type="text"/> 1</p>	<p>2. Ingesta: en comparación con mi estado habitual, calificaría a mi alimentación durante el último mes de: sin cambios⁽³⁾ mayor de lo habitual⁽²⁾ menor de lo habitual⁽¹⁾ Ahora como: alimentos normales pero en menor cantidad de lo habitual⁽¹⁾ pocos alimentos sólidos⁽²⁾ solamente líquidos⁽²⁾ solamente suplementos nutricionales⁽³⁾ muy poco⁽⁴⁾ solamente alimentación por sonda o intravenosa⁽⁵⁾ <input style="width: 30px;" type="text"/> 2 (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)</p>		
<p>3. Síntomas: he tenido los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas (marcar según corresponda): no tengo problemas con la alimentación⁽²⁾ falta de apetito; no tenía ganas de comer⁽¹⁾ náusea⁽¹⁾ vómitos⁽¹⁾ estreñimiento⁽¹⁾ diarrea⁽¹⁾ llagas en la boca⁽²⁾ sequedad de boca⁽¹⁾ los alimentos me saben raros o no me saben a nada⁽¹⁾ problemas al tragar⁽²⁾ los olores me desagradan⁽¹⁾ me siento lleno/a enseguida⁽¹⁾ dolor; dónde? ⁽¹⁾ _____ otros factores**⁽¹⁾ _____ <input style="width: 30px;" type="text"/> 3 ** como: depresión, problemas dentales, económicos (sumar las puntuaciones correspondientes a cada uno de los síntomas indicados por el paciente)</p>	<p>4. Capacidad Funcional: en el curso del último mes calificaría mi actividad, en general, como: normal y sin limitaciones⁽²⁾ no totalmente normal, pero capaz de mantenerme activo y llevar a cabo actividades bastante normales⁽¹⁾ sin ganas de hacer la mayoría de las cosas, pero paso menos de la mitad del día en la cama o sentado/a⁽²⁾ capaz de realizar pequeñas actividades y paso la mayor parte del día en la cama o sentado/a⁽¹⁾ encamado/a, raramente estoy fuera de la cama⁽³⁾ (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación) <input style="width: 30px;" type="text"/> 4 Suma de las Puntuaciones: 1+2+3+4 = <input style="width: 30px;" type="text"/> A</p>		
El resto de este formulario será completado por su médico. Gracias.			
<p>1. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales (ver <i>Tabla 2</i> en la hoja de instrucciones) Diagnóstico principal (especificar) _____ Estadio de la enfermedad (indicar el estadio si se conoce o el más próximo a él): I II III IV Otro: _____ Edad _____ <input style="width: 30px;" type="text"/> B</p>			
<p>6. Demanda Metabólica <input style="width: 30px;" type="text"/> C (ver <i>Tabla 3</i> en las instrucciones) sin estrés metabólico estrés metabólico leve estrés metabólico moderado estrés metabólico elevado</p>		<p>Puntuación Numérica <i>Tabla 2</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> B Puntuación Numérica <i>Tabla 3</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> C Puntuación Numérica <i>Tabla 4</i> = <input style="width: 30px;" type="text"/> D</p>	
<p>7. Evaluación física <input style="width: 30px;" type="text"/> D (ver <i>Tabla 4</i> en las instrucciones)</p>			
<p>Evaluación Global (VGS A, B o C) Bien nutrido Moderadamente o sospechosamente mal nutrido Severamente mal nutrido (ver <i>Tabla 5</i> en la hoja de instrucciones)</p>		<p>Puntuación Numérica Total: A+B+C+D (ver recomendaciones abajo) <input style="width: 30px;" type="text"/></p>	
Firma: _____		Fecha: _____	
<p>Recomendaciones Nutricionales: La valoración cuantitativa del estado nutricional del paciente sirve para definir en qué casos se recomienda intervención nutricional incluyendo: educación nutricional del paciente y familiares, manejo de síntomas, intervención farmacológica e intervención nutricional apropiada. Una apropiada intervención nutricional requiere un apropiado manejo de los síntomas del paciente. 0-1 No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento. 2-3 Paciente y familiares requieren educación nutricional por parte de especialista en nutrición u otro clínico, con intervención farmacológica según los síntomas (recuadro 2) y la analítica del paciente. 4-8 Requiere intervención de un especialista en nutrición junto con su médico/oncólogo según los síntomas indicados en el recuadro 3. 9 Indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente y/o intervención nutricional/farmacológica. © FD Ottery, 2000.</p>			

Tabla XVII. Escala de Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente¹⁶⁷

La valoración numérica final de la VGS-GP proviene de las puntuaciones totales obtenidas en los apartados A, B, C y D al dorso. Los recuadros 1-4 deben ser completados por el paciente. Las puntuaciones correspondientes a esos recuadros vienen indicadas entre paréntesis. La siguiente hoja sirve como ayuda para valorar cuantitativamente las diversas secciones de que consta la encuesta.

TABLA 1 - Cuantificación de la Pérdida de Peso

Sumando puntos se determinan la pérdida aguda y subaguda de peso. Subaguda: si se dispone de los datos de pérdida de peso durante el último mes, añadir los puntos obtenidos a los puntos correspondientes a la pérdida de peso aguda. Solo incluir la pérdida de peso de 6 meses si no se dispone de la del último mes. Aguda: se refiere a los cambios de peso en las últimas dos semanas: añadir 1 punto al marcador de subaguda si el paciente ha perdido peso, no añadir puntos si el paciente ha ganado o mantenido su peso durante las 2 últimas semanas

Pérdida peso en 1 mes	Puntos	Pérdida peso en 6 meses
10% o superior	4	20% o superior
5-9,9%	3	10-19,9%
3-4,9%	2	6-9,9%
2-2,9%	1	2-5,9%
0-1,9%	0	0-1,9%

Puntuación Total Tabla 1 = Subaguda + Aguda = A

TABLA 2 - Criterios de cuantificación de Enfermedad y/o Condiciones: La puntuación se obtiene adjudicando 1 punto a cada una de las condiciones indicadas abajo, que se correspondan con el diagnóstico del paciente:

Categoría	Puntuación
• Cáncer	1
• SIDA	1
• Caquexia Cardíaca o Pulmonar	1
• Úlcera por decúbito, herida abierta ó fistula	1
• Existencia de Trauma	1
• Edad superior a 65 años	1

Puntuación Total Tabla 2 = B

TABLA 3 - Cuantificación del Estrés Metabólico

La valoración del estrés metabólico se determina mediante una serie de variables conocidas cuya presencia produce un incremento de las necesidades calóricas y proteicas del individuo. Esta puntuación es aditiva de forma que un pacientes con fiebre superior a 39 °C (suma 3 puntos) y si está siendo tratado con 10 mg de prednisona de forma crónica (suma 2 puntos más), lo que hace un total de 5 puntos para el paciente en esta sección.

Estrés	Ninguno (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Elevado (3)
Fiebre	sin fiebre	37 y < 38 °C	38 y < 39 °C	39 °C
Duración de la fiebre	sin fiebre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Esteroides	sin esteroides	dosis bajas (< 10 mg prednisona o equivalente/día)	dosis moderadas (> 10 y < 30 mg prednisona o equivalente/día)	altas dosis de esteroides (≥ 30 mg prednisona o equivalente/día)

Puntuación total de la Tabla 3 = C

TABLA 4 - Reconocimiento Físico

El reconocimiento físico del paciente incluye una evaluación subjetiva de tres aspectos de la composición corporal: tejido graso, masa muscular y estatus hídrico. Ya que se trata de una valoración subjetiva, cada aspecto del examen es cuantificado por grado de deficiencia. Déficit musculares impactan más en la puntuación final que déficit de tejido graso. Definición de categorías: 0 = sin déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit severo. Las puntuaciones en estas categorías no son *aditivas*, pero son utilizadas para establecer clínicamente el grado de la deficiencia (ej.: presencia o ausencia de fluidos)

Tejido Graso:	0	1+	2+	3+
Grasa en orbitales parpabrales	0	1+	2+	3+
Pliegue triacipital	0	1+	2+	3+
Acúmulos grasos en la cintura	0	1+	2+	3+
Déficit Graso Global	0	1+	2+	3+

Estatus Muscular:	0	1+	2+	3+
Músculos temporales	0	1+	2+	3+
Clavículas (pectorales y deltoides)	0	1+	2+	3+
Hombros (deltoides)	0	1+	2+	3+
Músculos interóseos	0	1+	2+	3+
Escápula (latissimus dorsi, trapecio, deltoides)	0	1+	2+	3+
Cuádriceps	0	1+	2+	3+
Gastronemios	0	1+	2+	3+
Estatus Muscular Global	0	1+	2+	3+

Estatus Hídrico:	0	1+	2+	3+
Edema de tobillo	0	1+	2+	3+
Edema de sacro	0	1+	2+	3+
Ascitis	0	1+	2+	3+
Estatus Hídrico Global	0	1+	2+	3+

La evaluación cuantitativa global del estado físico del paciente se determina mediante una valoración global subjetiva de todos los déficit corporales que presente el paciente teniendo en cuenta que las deficiencias musculares pesan más que los déficit del tejido graso y éstos más que el exceso de fluidos.

Sin déficit = 0 puntos
 Déficit leve = 1 punto
 Déficit moderado = 2 puntos
 Déficit severo = 3 puntos

Puntuación Total Tabla 4 =

TABLA 5- Valoración Global Subjetiva del Estado Nutricional del Paciente. Categorías

Categoría	Estado A	Estado B	Estado C
	Bien nutrido	Moderadamente malnutrido o sospechosamente malnutrido	Severamente malnutrido
Peso	Sin pérdida de peso o sin retención hídrica reciente	≥ 5% pérdida de peso en el último mes (o 10% en 6 meses). Peso no estabilizado	a) >5% pérdida de peso en 1 mes (o >10% en 6 meses) b) Peso sin estabilizar
Ingesta	Sin déficit o Mejora significativa reciente	Disminución significativa en la ingesta	Déficit severo en la ingesta
Impacto de la Nutrición en los Síntomas	Ninguno o Mejora significativa reciente permitiendo una ingesta adecuada	Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)	Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)
Funcionalidad	Sin afectación o Mejora reciente significativa	Detenoro Moderado o Detenoro reciente de la misma	Detenoro severo o Detenoro reciente significativo
Exámen Físico	Sin déficit o Deficiencia crónica pero con reciente mejoría clínica	Evidencia de pérdida de leve a moderada de masa grasa y/o masa muscular y/o tono muscular a la palpación	Signos evidentes de malnutrición (ej.: pérdida severa de tejidos graso, muscular, posible edema)

Evaluación Global (A, B, o C) =

© FD Ottery, 2000

Tabla XVIII. Hoja de Recogida de Datos y Tablas para la Cuantificación de la Encuesta de Valoración de la Escala Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)¹⁶⁷

Las instrucciones específicas para la asignación de la escala (Tabla XVII y Tabla XVIII) en cada uno de los puntos se detallan a continuación.

1. *Puntuación de pérdida de peso*

Está basada en los datos pronósticos de *Blackburn* y cols.¹⁶⁴. Se observa un aumento de la morbimortalidad cuando existe una pérdida de peso mayor al 2% semanal, mayor al 5% al mes o superior al 7,5% a los tres meses o mayor a un 10% en seis meses.

Por tanto, cuando la pérdida de peso se valora como severa, se asignan 3 puntos (si es $\geq 5\%$ al mes o $\geq 10\%$ en seis meses). El riesgo vital (4 puntos) se define empíricamente cuando la pérdida es del doble de peso en igual tiempo.

La puntuación de la pérdida de peso se define por la suma de los cambios agudos o subagudos de peso. La pérdida subaguda se refiere a la ocurrida durante el período previo de un mes; sólo cuando ésta no se conoce, se toma el período anterior de seis meses. La pérdida aguda se define como la que ha ocurrido en las últimas dos semanas. La existencia de pérdida de peso en las últimas dos semanas y la del último mes (en su defecto la de los seis meses anteriores) se suman y forman la puntuación final del apartado de pérdida de peso.

2. *Puntuación de ingesta alimentaria*

Valora la ingesta actual en relación con la ingesta previa a la aparición de la enfermedad en cuanto a cantidad y calidad de nutrientes. La puntuación en este caso no es aditiva, no se suman las puntuaciones de los ítems, sino que aquí se toma el valor de mayor puntuación que corresponderá con el valor final del apartado.

3. *Puntuación de síntomas de impacto nutricional*

En este apartado se repasan una serie de síntomas que limitan o dificultan la ingesta. Se le ha asignado una puntuación a cada uno y la valoración final del cuadro es la suma de los puntos de cada síntoma observado en el paciente.

4. *Puntuación de la capacidad funcional*

En este apartado se hace referencia a la actividad física del paciente en el último mes. En este caso, las puntuaciones tampoco son aditivas, se considera la puntuación mayor para obtener el resultado final de este apartado.

Esta es la parte que cumplimenta el paciente. De los distintos apartados obtenemos una serie de puntuaciones que se suman entre sí para llegar al valor final de esta parte (sumatorio de 1 + 2 + 3 + 4).

5. *Puntuación de la parte cumplimentada por el clínico*

La primera fase se refiere a las características de la enfermedad del paciente y se obtiene sumando los valores de cada una de ellas. Después se evalúa el grado de estrés metabólico a través de una serie de hechos que se asocian a un aumento de las necesidades nutricionales del paciente (energéticas y proteicas) como son la existencia de fiebre y su duración y la necesidad de tratamiento con corticoides. La puntuación resultante en este apartado es también aditiva.

El siguiente punto hace referencia a la exploración física del paciente y se evalúan tres aspectos de la composición corporal: tejido graso, masa muscular y el estado de

hidratación. Se clasifican en distintas categorías, de 0 a 3 dependiendo del grado de déficit (0: ausencia de déficit; 3: déficit severo). La puntuación en este caso no es aditiva y pesan más las deficiencias musculares que el déficit de grasa y éste más que el exceso de fluidos. Es importante tener en cuenta que la puntuación total del apartado de exploración física no puede superar los 3 puntos.

De la cumplimentación de esta parte por el clínico se obtiene un dato numérico como resultado de la suma aritmética de los tres apartados. Este valor se suma al obtenido de la parte de la evaluación cumplimentada por el paciente y se obtiene un valor único que se utiliza para definir un algoritmo de intervención nutricional que va desde una educación nutricional, manejo de los síntomas y suplementación nutricional hasta el tratamiento nutricional agresivo con nutrición enteral y/o parenteral.

Una puntuación total de 0-1 no requiere intervención nutricional en ese momento y habría que reevaluar a lo largo del tratamiento. Una puntuación de 2-3 requiere una educación nutricional del paciente y su entorno familiar por parte de un especialista en nutrición o un clínico entrenado y un abordaje terapéutico para control de los síntomas y alteraciones analíticas. Una puntuación total de 4-8 indica la necesidad de una intervención nutricional por parte de un especialista en nutrición que trabaje de manera coordinada con el oncólogo en el manejo farmacológico de los síntomas. Una puntuación total mayor o igual a 9 es candidato a tratamiento nutricional agresivo y mejoría importante de los síntomas, por lo que se requiere un equipo multidisciplinario que aborde el tratamiento desde distintos puntos de vista. Llegada esta situación puede ser imposible utilizar la vía oral, requiriendo nutrición enteral y/ó parenteral dependiendo de la integridad o no del tracto gastrointestinal y de la severidad de la malnutrición.

Es muy importante recalcar que el control agresivo de los síntomas es un tratamiento de primera línea de la malnutrición, ya que en ocasiones el simple control de los síntomas permite una adecuada alimentación del paciente.

El sistema de puntuación y el de categorías en la valoración global están estrechamente relacionados. Así, los pacientes con puntuaciones elevadas tienen un mayor grado de malnutrición (categoría C) y, por tanto, valorado por uno u otro sistema, debe recibir un abordaje nutricional o sintomático agresivos¹⁶⁵.

Este método permite seleccionar al paciente con riesgo de malnutrición para indicarle un tratamiento nutricional adecuado, aunque en el caso de profesionales no expertos en Nutrición conviene que hagan un periodo previo de entrenamiento¹⁶⁶.

En un reciente estudio de *Bauer y cols.*, realizado en 72 pacientes, se compara la sensibilidad y la especificidad de la VGS-GP con puntuación y la simple VGS y se documenta que este primer método tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 82%. Documentaron que sólo el 25% de los pacientes estaban bien nutridos, y del 75% de malnutridos, un 17% lo estaba severamente¹⁶⁷.

Thorensen y cols. compararon un método objetivo de evaluación del estado nutricional con la VGS, y documentaron una elevada correlación entre los dos métodos. En este caso estudiaron un total de 46 pacientes con enfermedad neoplásica avanzada y el 65% estaban desnutridos¹⁶⁸.

La VGS-GP como sistema de valoración nutricional para el paciente oncológico ha sido aceptado y recomendado por diversas sociedades de oncología y nutrición, como la *American Dietetic association* en su documento *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*¹⁶⁹ y en nuestro país, con algunas modificaciones, por la SENBA en el documento *Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto*¹⁷⁰. Este grupo ha introducido tres modificaciones respecto al formato de VGS-GP de *Ottery*. Estas modificaciones son las siguientes:

- Pérdida de peso anterior al tratamiento antineoplásico (valorada según *Ottery* en un periodo de tiempo de 1 mes, o 6 meses como alternativa), y que fijaron en un término medio de 3 meses puesto que esa pérdida en el período de 3 meses ya indica la necesidad de intervención nutricional sin necesidad de que sea un 20% en 6 meses o un 10% en 1 mes, como proponía *Ottery*.
- Valor de albúmina plasmática que indica la necesidad de tratamiento nutricional previo al inicio de una terapia antineoplásica: $\leq 3,0$ g/dl.
- Concentración de prealbúmina plasmática que indica la necesidad de soporte nutricional tras el inicio del tratamiento antineoplásico: $\leq 15,0$ mg/dl.
- No consideraron la albúmina para valorar el estado nutricional al final del tratamiento por su prolongada vida media, considerando que la prealbúmina refleja antes los cambios en el estado nutricional.

Contenido de la VGS-GP

Según se muestra en el formulario que se expone en la Tabla XIX, la primera parte de la VGS-GP la completa el paciente o su cuidador e incluye la edad, el peso actual y tres meses antes, cambios en su alimentación, dificultades para alimentarse y alteraciones en la actividad cotidiana, que nos proporcionan los datos para los 5 primeros apartados de la valoración (Tabla XX de valoración de resultados).

El médico debe incluir datos sobre enfermedades concomitantes, tratamiento oncológico (con el fin de valorar el riesgo nutricional del mismo), otros tratamientos, con especial atención a los corticoides por su efecto catabólico, valores de albúmina o prealbúmina plasmática, según el caso, y datos de la exploración física centrada en la pérdida de tejido adiposo y masa muscular y la presencia de edemas o ascitis.

Para valorar la pérdida de tejido adiposo, se deben observar zonas en las que suele estar presente, como bajo los ojos, tríceps, unión entre pulgar e índice de las manos y zona anterior de la parrilla costal inferior. Un excesivo estado de hidratación puede también ser una manifestación de déficit proteico aparte de una ingesta hídrica excesiva. Se debe prestar atención a la presencia de edemas o ascitis y descartar procesos que los puedan causar además de una disminución de la presión oncótica plasmática por hipoproteïnemia.

Por favor, conteste al siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción correcta, cuando se le ofrecen varias.

Nombre y Apellidos _____ Edad _____ años

PESO actual _____ kg
Peso hace 3 meses _____ kg

ALIMENTACIÓN respecto hace 1 mes:
 como más
 como igual
 como menos
Tipo de alimentos:
 dieta normal
 pocos sólidos
 sólo líquidos
 sólo preparados nutricionales
 muy poco

ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes:
 normal
 menor de lo habitual
 sin ganas de nada
 paso más de la mitad del día en cama o sentado

DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE:
 Sí
 NO
Si la respuesta era Sí, señale cuál / cuáles de los siguientes problemas presenta:
 falta de apetito
 ganas de vomitar
 vómitos
 estreñimiento
 diarrea
 olores desagradables
 los alimentos no tienen sabor
 sabores desagradables
 me siento lleno enseguida
 dificultad para tragar
 problemas dentales
 dolor. ¿Dónde? _____
 depresión
 problemas económicos

MUCHAS GRACIAS. A PARTIR DE AQUÍ, LO COMPLETARÁ SU MÉDICO.

ENFERMEDADES: _____

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: _____

OTROS TRATAMIENTOS: _____

ALBÚMINA antes de tratamiento oncológico: _____ g/dl
PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico: _____ mg/dl

EXPLORACIÓN FÍSICA:
 Pérdida de tejido adiposo:
 Sí. Grado _____
 NO
 Pérdida de masa muscular:
 Sí. Grado _____
 NO
 Edemas y/o ascitis:
 Sí. Grado _____
 NO
 Úlceras por presión: @ Sí @ NO
 Fiebre: @ Sí @ NO

Tabla XIX. Cuestionario de la VGS-GP¹⁷⁰

Evaluación de los resultados de la VGS-GP

En la siguiente tabla se muestra la correspondencia entre los datos obtenidos de la VGS-GP y el resultado de la misma. Se debe ir señalando de cada apartado la columna a la que pertenecen los datos del paciente evaluado.

Dato clínico	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	Deterioro leve-moderado	Deterioro grave
Impedimentos para ingesta	No	Leves-moderados	Graves
Deterioro de actividad	No	Leve-moderado	Grave
Edad	≤65	>65	>65
Úlceras por presión	No	No	Sí
Fiebre / corticoides	No	Leve / moderada	Elevada
Tratamiento antineoplásico	Bajo riesgo	Medio riesgo	Alto riesgo
Pérdida adiposa	No	Leve / moderada	Elevada
Pérdida muscular	No	leve / moderada	elevada
Edemas / ascitis	No	Leve / moderados	Importantes
Albumina (previa al tratamiento)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Prealbumina (tras el tratamiento)	>18	15-18	<15

Valoración global, teniendo en cuenta el formulario, señale lo que corresponda a cada dato clínico para realizar la evaluación final:
A: buen estado nutricional; B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición, y C: malnutrición grave.

Tabla XX. Evaluación de los resultados de la VGS-GP¹⁷⁰

Al final del proceso tendremos 12 evaluaciones parciales ya que se debe elegir entre albúmina y prealbúmina, según el caso, y la valoración global será aquella que predomine. Sin embargo, si uno de los datos en la columna C es la pérdida de peso superior al 10% o albúmina o prealbúmina por debajo de los niveles críticos, se considerará que la valoración global es C: malnutrición grave, dada la especial significación de estos parámetros.

Las posibles diferencias encontradas en los resultados de dos observadores pueden deberse a la distinta valoración de cada apartado de la historia alimentaria o la exploración física; estas diferencias generalmente se subsanan con la práctica continuada y personal entrenado. Este punto quedó reflejado en un estudio realizado por Gómez Candela y cols.¹⁶⁶ en el que se realizó la VGS-GP en 30 pacientes ambulatorios de forma independiente por parte del personal de Nutrición Clínica y de Oncología (tras un breve entrenamiento) y los resultados se compararon entre sí y con los obtenidos mediante medidas antropométricas. En este estudio, se muestra cómo hay menor correlación entre los resultados de la VGS-GP realizada por personal de Oncología y la realizada por Nutrición Clínica y la antropometría que entre estas dos últimas.

1.5.1.2. Métodos de cribaje de desnutrición.

En primer lugar habría que hacer una clara distinción entre el concepto de método diagnóstico de desnutrición y herramienta de cribaje de desnutrición. En el primer caso se trata de un método más o menos complejo con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de desnutrición. En el caso del cribaje nutricional, el método debe ser ante todo rápido y sencillo con el fin de ser aplicado a un elevado número de pacientes. Sólo es necesario que tenga una alta sensibilidad, aunque su especificidad sea baja, puesto que su cometido es que no quede ningún enfermo sin detectar. Posteriormente, a los pacientes que sean positivos se les aplicará un método de diagnóstico que, aunque sea más complejo de realizar, tendrá una alta especificidad, con lo cual descartará a los pacientes falsos positivos de la herramienta de cribaje.

- Nutrition Screening Initiative

Fue desarrollado por la *Nutrition Screening Initiative* que engloba a tres sociedades científicas de Estados Unidos. Es uno de los métodos más rápidos de cribado de malnutrición que incluye un cuestionario muy sencillo con 10 preguntas y una determinación del IMC.

Clasifica a los pacientes según la puntuación del cuestionario en: buen estado nutricional, riesgo nutricional moderado y alto riesgo nutricional. En el último caso deben valorarse por un médico las medidas antropométricas, la clínica y la analítica.

El método ha sido validado para población anciana en la comunidad y no específicamente en población de pacientes oncológicos.

- Índice pronóstico nutricional (IPN)

Se trata de un índice definido por *Buzby* y cols.¹⁷¹ basado en la combinación de varios parámetros de valoración nutricional, con el fin de mejorar la utilidad de éstos. Relaciona el riesgo de complicaciones posquirúrgicas con el estado nutricional previo, por tanto, no es un índice específico para pacientes oncológicos, pero puede ser de utilidad para aquéllos que son sometidos a cirugía. Se define por la siguiente ecuación:

$$\text{IPN (\%)} = 158 - 16,6 (\text{ALB}) - 0,78 (\text{PCT}) - 0,20 (\text{TFN}) - 5,8(\text{HR})$$

Tabla XXI. Fórmula para el cálculo del Índice Pronóstico Nutricional.

*ALB: Albúmina (g/dl); PCT: pliegue cutáneo tricipital (mm); TFN: transferrina (mg/dl); HR: prueba cutánea de hipersensibilidad retardada (no reactivo = 0; < 5 mm = 1; ≥5 mm = 2).

Los valores de IPN superiores al 40 % se asocian a un riesgo elevado de complicaciones postoperatorias. Está bien demostrada su utilidad en pacientes sometidos a cirugía electiva, pero no en otros grupos de pacientes^{172,173}.

- Índice de Riesgo Nutricional (IRN)

Se desarrolló en 1991 para determinar la eficacia de la nutrición parenteral peri operatoria en el preoperatorio de pacientes sometidos a cirugía torácica o abdominal. Se basa en la medida de la albúmina sérica y las diferencias entre el peso actual del paciente y el previo y mide el riesgo que tiene el paciente de estar desnutrido si manifiesta pérdida de peso o disminución de la albúmina sérica¹⁷⁴.

$$\text{IRN} = 1.519 \times \text{concentración sérica de albúmina (gr/L)} + 0.417 \times \frac{\text{actual/peso habitual}}{100}$$

IRN mayor de 100	SIN RIESGO NUTRICIONAL
IRN entre 97.5 - 100	DESNUTRICIÓN LÍMITROFE
IRN entre 83.5 - 97.5	DESNUTRICIÓN LIGERA
IRN < 83.5	DESNUTRICIÓN GRAVE

Tabla XXII. Fórmula para el cálculo del Índice de Riesgo Nutricional¹⁷⁴

- Fórmula de Elmore

En 1994, *Elmore* desarrolla una ecuación capaz de detectar a pacientes desnutridos que no eran captados con otros métodos de screening¹⁷⁵. La ecuación consta de 3 parámetros de uso común y fácil manejo como son los linfocitos totales, la albúmina y el porcentaje de pérdida de peso (% p. peso).

$$238.664 (\text{ALB}) + 0,07242 (\text{LT}) - 24657 (\% \text{ p. peso}) < 747,2$$

Tabla XXIII. Fórmula de Elmore¹⁷⁵

*ALB: albúmina en g/dl. LT: linfocitos totales por mm³

Se le calcula una sensibilidad de 0,92, especificidad de 0,85, un valor predictivo positivo de 0,66 y negativo de 0,97.

- Malnutrition Screening Tool (MST)

En 1999 un grupo australiano del *Wesley Cancer Care Center and East Coast Cancer Center* aplicó un sencillo test para cribaje de la desnutrición en los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con radioterapia ambulatoria. Incluyeron a 106 pacientes de los cuales el 32% estaba diagnosticado de cáncer de mama, el 19% cáncer de próstata, el 11% de tumores gastrointestinales y el 9% de cabeza y cuello. Otras localizaciones incluidas fueron columna vertebral, brazos, piernas, ojos, cérvix, vagina, útero y pulmón. A cada uno de los pacientes se le sometió a la Valoración Global Subjetiva descrita por *Destky* y cols.¹⁵⁷ y al *Malnutrition Screening Tool*¹⁷⁶.

Esta herramienta de cribaje está basada en la anorexia y en la pérdida de peso reciente no intencionada. Según mostramos en la Tabla XXIV siguiente, a cada uno de estos ítems se le aplica una puntuación, que en el caso de la pérdida de peso va aumentando con la pérdida ponderal. La suma de esos parámetros oscila entre 0 y 5. Los pacientes con puntuación mayor o igual a dos son considerados en riesgo de desnutrición.

Obtuvieron una prevalencia de desnutrición del 28%, respecto a la VGS que detectaba como malnutridos al 11%. La sensibilidad de la prueba, tomando la VGS como patrón de referencia, fue del 100% y la especificidad del 81%, un valor predictivo positivo del 40% y un valor predictivo negativo de 10%. Aunque no queda reflejada en la publicación el nivel de significación fijado para el estudio¹⁷⁷, en una publicación anterior del mismo grupo se validó esta herramienta de cribaje de desnutrición hospitalaria en pacientes adultos agudos. En esta ocasión se fijó un nivel de significación $p = 0.05$ y se tomó como patrón de referencia la VGS. Los resultados concluyeron que para estos pacientes el MST tenía una sensibilidad y especificidad del 93%, un valor predictivo positivo de 98,4% y un valor predictivo negativo de 72,7%¹⁷⁶.

Pregunta	Puntuación
<i>¿Ha perdido peso de manera involuntaria recientemente?</i>	
No	0
Inseguro	2
Si	Ver abajo
<i>Si la respuesta es sí: ¿Cuántos kilos ha perdido?</i>	
1-5	1
6-10	2
11-15	3
> 15	4
Inseguro	2
<i>¿Ha estado comiendo menos por falta de apetito?</i>	
No	0
Si	1
TOTAL	
*Puntuación ≥ 2 paciente a riesgo de malnutrición	

Tabla XXIV. Malnutrition Screening Tool¹⁷⁶

- **Método FILNUT**

Desarrollada por un grupo español en el año 2002¹⁸⁸. Determina la situación nutricional de los pacientes considerando los datos de laboratorio: albúmina, colesterol y linfocitos totales.

Es una herramienta de cribado nutricional validada para el diagnóstico de la desnutrición hospitalaria. En su validación se le atribuyó una sensibilidad de 92,3% y especificidad de 85%. El método de diagnóstico queda esquematizado en la Tabla XXV.

ALBÚMINA (mg/dL)	3.5 - 4.5	3 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Puntuación albúmina	0	2	4	6
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	>180	140 - 180	100 - 139	<100
Puntuación colesterol total	0	1	2	3
LINFOCITOS TOTALES (cels/ml)	>1.600	1.200 - 1.599	800 - 1.200	<800
Puntuación linfocitos totales	0	1	2	3
PUNTUACIÓN TOTAL	0 - 1	2 - 4	5 - 8	>8
Grado de desnutrición	NORMAL	LEVE	MODERADA	SEVERA

Tabla XXV. Método Filnut¹⁸⁸

Su aplicación está basada en un programa informático que recopila los datos analíticos de los pacientes hospitalizados para establecer automáticamente el diagnóstico.

1.5.2. Criterios de los métodos de cribado de desnutrición.

Es necesario realizar un cribado nutricional de todos los pacientes oncológicos de cabeza y cuello, para determinar su situación de riesgo nutricional.

Según las recomendaciones de la sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)¹⁷⁰, un buen método de cribado nutricional debe cumplir los siguientes requisitos:

- Debe de ser sencillo y aplicable por personal no especializado, y se utilizará para identificar a los pacientes con riesgo nutricional. Por ello, todos los pacientes deberán ser reevaluados a lo largo de la evolución.
- Elección del método de cribado: debe ser evaluado a nivel de validez predictiva, validez de contenido y variación interobservador. Entre sus características, deben destacar:
 - Facilidad de aplicación.
 - Facilidad de comprensión.
 - Aceptabilidad por paciente y profesionales sanitarios.
 - Relación con el plan de tratamiento.
 - Aplicable a todos los pacientes.
- Debe incluir parámetros clínicos y analíticos:
 - Dentro de los parámetros clínicos deben estar contemplados:
 - * Edad
 - * IMC
 - * Pérdida de peso en los últimos meses.
 - * Ingesta alimentaria.
 - Dentro de los parámetros analíticos se considera recomendable disponer (por orden de prioridad) de:
 - * Albúmina.
 - * Linfocitos totales
 - * Colesterol total
- Puede ser de utilidad obtener los datos a través de un sistema informático.
- También contemplar las demandas nutricionales asociadas a:
 - La patología del paciente
 - Su estado nutricional anterior y actual
 - Su capacidad para tomar alimentos

Al resultado final del cribaje se dará formato de informe de riesgo nutricional para información y conocimiento del clínico responsable del paciente así como para constancia documental en la historia clínica.

- El cribado se repetirá periódicamente a lo largo de la evolución del paciente y, si se detecta malnutrición, la globalidad de los resultados debe de ser evaluada por las unidades de nutrición o el equipo de soporte nutricional.

Finalmente:

- Es fundamental educar a todo el personal sanitario en aras de obtener su colaboración.
- La puesta en marcha de este método evidencia la necesidad de reevaluar la dotación de personal de las unidades de nutrición o equipos de nutrición.
- Se recomienda el empleo de sistemas de cribado específicos para la edad pediátrica.

En el presente estudio se busca, con los parámetros albúmina, prealbúmina, linfocitos totales, colesterol total, transferrina y porcentaje de pérdida de peso, un algoritmo que nos facilite el diagnóstico de desnutrición. Este algoritmo ha de cumplir los requisitos anteriormente expuestos y lo llamaremos test Oviedo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La importancia del diagnóstico precoz de la desnutrición en el paciente oncológico queda establecida por su influencia, tanto en la evolución y pronóstico de la enfermedad, como en la tolerancia del paciente ante el tratamiento antineoplásico.

Los pacientes oncológicos de vías aereodigestivas superiores pertenecen a uno de los grupos donde la desnutrición tiene mayor incidencia, tanto por las alteraciones metabólicas que concurren en la enfermedad tumoral, como por la dificultad física y funcional que presentan para la alimentación oral. Esto es consecuencia de la presencia del propio tumor y de los efectos secundarios del tratamiento. En este sentido no es despreciable el papel de la radioterapia, que si bien en los últimos años ha aumentado considerablemente sus indicaciones por el evidente aumento en la supervivencia, sus efectos secundarios sobre el paciente oncológico suponen un importante factor etiológico de desnutrición.

Encontrar el método de diagnóstico de desnutrición más adecuado para los pacientes que siguen un tratamiento radioterápico radical, o complementario (a cirugía o quimioterapia) o paliativo, sería de mucha utilidad en la práctica clínica, tanto para la mejora de la eficacia de los tratamientos y por ende de la supervivencia, así como en términos de calidad de vida. Por lo tanto, sería deseable encontrar la forma más sencilla, económica, rápida y objetiva de diagnosticar la desnutrición.

También consideramos fundamental el que el control nutricional se pueda repetir o monitorizar a lo largo del tratamiento al objeto de poder detectar la evolución de los identificados previamente, y en último caso corregirlo.

El presente trabajo pretende comparar cinco métodos de detección de desnutrición: VGS, MNA, MST, método FILNUT y test Oviedo. Cuatro de ellos ya son de aplicación clínica y el quinto es objeto de validación de esta tesis.

Para llevar a cabo esta comparación, se enfrentarán cada uno de ellos a un patrón de referencia elaborado con las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Se estudiarán los índices de fiabilidad diagnóstica de cada uno de ellos en un mismo grupo de pacientes a tratamiento radioterápico. Unos pacientes serán evaluados al principio, otros al final y otros en estas dos etapas de este tratamiento. Se busca, de esta manera, que se puedan establecer las diferencias entre los distintos métodos en relación con el grado de desnutrición de los pacientes, el cuál parece incrementarse a lo largo del tratamiento. Además, en la literatura médica encontramos pocos estudios sobre la prevalencia de la desnutrición durante la radioterapia en los pacientes oncológicos de vías aereodigestivas altas. Por ello, además este estudio pretende establecer también la diferencia en la prevalencia de la desnutrición antes y al final de la radioterapia en este grupo de pacientes.

Para que sea realmente útil, el uso de un método diagnóstico, como se mencionó, debería ser sencillo, barato y fácilmente reproducible, por lo que se realizará un estudio del coste-beneficio de la aplicación de cada uno de los cuatro métodos y la eficacia de los mismos.

Objetivos

Los objetivos del estudio se pueden resumir en los siguientes puntos:

- 1.- Medir el estado ponderal mediante medidas antropométricas al principio y/o al final del tratamiento radioterápico.
- 2.- Rellenar los cuestionarios estructurados pre y post-tratamiento.
- 3.- Analizar los compartimentos proteico, graso e inmunológico mediante análisis de hemograma y bioquímica en sangre, en las mismas etapas.
- 4.- Establecer un método de diagnóstico (al que llamaremos test Oviedo) basado exclusivamente en las determinaciones analíticas y en la pérdida ponderal.
- 5.- Comparar los distintos métodos de evaluación de la desnutrición con el patrón de referencia, hallando los índices de fiabilidad diagnóstica de cada método diagnóstico respecto del valor de referencia.
- 6.- Valorar la eficiencia, reproducibilidad y sencillez de aplicación de cada uno de ellos.
- 7.- Habilitar una herramienta informática que facilite el uso del método diagnóstico a estudio (herramienta de aplicación del test Oviedo).

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo con una muestra de pacientes aceptados para iniciar tratamiento radioterápico entre el 31 de Marzo de 2008 y el 10 de Marzo de 2009.

De los 200 pacientes que durante ese periodo iniciaron tratamiento radioterápico, sólo 90 fueron incluidos por cumplir los criterios de inclusión establecidos en el estudio. Se desestimaron el 10% de las entrevistas, que fueron no válidas por falta de realización de analítica o por la dificultad de entrevistar a los pacientes al final del tratamiento en horario de tarde. Al finalizar el estudio se había entrevistado a 81 pacientes. De ellos, a 30 se les realizaron los test tanto al principio como al final del tratamiento, de los 51 pacientes restantes, 42 se estudiaron al principio y 9 al final de la radioterapia.

Se realizaron un total de 111 valoraciones nutricionales con cada uno de los 5 métodos diagnósticos estudiados más el método diagnóstico de referencia, lo que nos lleva a un total de 555 test de nutrición.

El número de test que se realizaron antes de comenzar el tratamiento radioterápico fue 72 y a lo largo de la última semana del mismo 39.

Se practicó estudio antropométrico, "Test Estructurados": Valoración Global Subjetiva (VGS), *Mini Nutritional Assessment* (MNA), *Malnutrition Screening Tool* (MST) y el test de desnutrición hospitalaria FILNUT; así como determinaciones analíticas (Hemograma, albúmina, prealbúmina, transferrina y colesterol).

Las determinaciones antropométricas y "Test Estructurados" fueron realizadas por el doctorando simultáneamente para evitar conocer los resultados de los mismos que se analizaron posteriormente. De esta forma se minimizó el sesgo de recogida.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron todos aquellos pacientes que tenían indicación de recibir tratamiento radiológico exclusivo o asociado a cirugía que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

1. Neoplasia maligna de origen desconocido con adenopatías metastásicas a nivel cervical.
2. Neoplasia maligna de cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe o glándulas salivares con $T \geq 3$ (tamaño tumoral mayor de 4 cm o con fijación a laringe o que invada estructuras adyacentes) y $N \geq 1$ (adenopatía única homolateral patológica ≤ 3 cm) ó $N \geq 2$ (adenopatía única homolateral patológica de 3-6 cm; múltiples adenopatías homolaterales patológicas ≤ 6 cm; adenopatías patológicas bilaterales, contralaterales ≤ 6 cm), así como adenopatías patológicas con afectación extracapsular.
3. Neoplasia maligna de las anteriores localizaciones en estadio T4N0M0 (tumor que invade estructuras adyacentes sin adenopatías patológicas).

4. Cirugía con bordes afectos: tumor a menos de 3 mm del borde de resección.
5. Cirugía no satisfactoria o tumores poco diferenciados.
6. Paciente no candidato a cirugía por patología asociada.
7. Patología tumoral donde la radioterapia sea el tratamiento de elección.
8. Tumores con indicación de radioterapia paliativa.

Quedaron excluidos los pacientes candidatos a tratamiento con braquiterapia, los diagnosticados de enfermedad a distancia (metástasis) y los pacientes de edad pediátrica (menores de 16 años).

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS TEST

Fueron incluidos todos los test nutricionales realizados siempre que no falten datos, bien analíticos o antropométricos para su evaluación final. Fueron excluidos los casos de pérdida de datos, la no realización de las analíticas solicitadas o que estas no estuvieran convenientemente realizadas en ayunas y en los servicios de Bioquímica y Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias.

3.3. VARIABLES DESCRIPTIVAS

Denominamos variables descriptivas de la muestra a estudio, al conjunto formado por las variables clínicas, características propias del paciente, y las variables patológicas, características inherentes al tumor.

3.3.1. Variables clínicas

- Edad

Variable numérica expresada en número de años. Se estableció como edad mínima para la inclusión de pacientes los 16 años, mientras que no hubo límites en el rango superior.

- Sexo

Variable cualitativa que adopta los valores varón, mujer.

- Hábito enólico

Variable cualitativa dicotómica que expresa la presencia de hábito enólico activo en estos pacientes. Adopta los valores si, no.

- Grado de enolismo

Variable cualitativa que refleja el grado de enolismo según los gramos de alcohol ingeridos al día. La variable adopta los valores de bebedor leve, moderado y severo.

Se consideró abstemio la persona que declaró no beber nunca; bebedor ligero, si habitualmente bebía menos 21 gramos de alcohol al día; bebedor moderado, si habitualmente bebía entre 21 y 60 gramos de alcohol al día en el caso de ser hombre, o entre 21 y 40 gramos de alcohol en el caso de ser mujer; bebedor importante si tenían consumo superior a 60 gramos de alcohol diario, en el caso de ser hombre, y superior a los 40 gramos de alcohol diario, en el caso de ser mujer.

Para el cálculo del nº de gramos consumidos se ha tenido en cuenta el nº de unidades de bebida estándar consumidas (UBE, según las cuales, 1 UBE = 10 gramos de alcohol), las equivalencias consideradas para hacer los cálculos anteriores fueron: 1 cerveza = 1 UBE; 1 vino o cava = 1 UBE; 1 anís, coñac, whisky, ginebra o ron = 2 UBEs; 1 combinado = 2 UBEs (Tabla XXVI).

Otra manera de calcular los gramos de alcohol ingeridos al día, consiste en aplicar la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de alcohol/día} = \text{Volumen ingerido} \times 0,8$$

	HOMBRES		MUJERES	
	<i>gr./día</i>	<i>U.B.E./día</i>	<i>gr./día</i>	<i>U.B.E./día</i>
Abstemio	0		0	
Bebedor leve	<20	1-2	<20	1-2
Bebedor moderado	21-60	3-6	21-40	3-4
Bebedor importante	>61	>6	>41	>4

Tabla XXVI. Grado de consumo alcohólico según los gramos/día ingeridos

- Hábito tabáquico

Variable cualitativa dicotómica que expresa la presencia de hábito tabáquico activo en estos pacientes. Adopta los valores si, no.

- Número de cigarrillos al día

Variable cuantitativa discreta que expresa el número total de cigarrillos al día que el paciente fuma durante el estudio.

- *Karnofsky*¹⁷⁸

Variable cuantitativa discreta que expresa el estado general del paciente y la repercusión de la enfermedad en su vida diaria. Adopta valores comprendidos entre 0 y 100.

3.3.2. Variables patológicas

- Localización tumoral

Variable codificada como cualitativa que expresa la localización anatómica del tumor primario. Se han analizado los tumores localizados en orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, cavidad oral, tumor primario no filiado, recidiva tumoral y otros (donde se incluyen los tumores de las glándulas salivales)

- Tipo histológico

Se incluyeron los tipos histológicos más frecuentes en los tumores de cabeza y cuello¹⁷⁹: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, tumor linfoepitelial, tumor indiferenciado u otros.

- Grado histológico de malignidad

El grado de diferenciación, se ha establecido según la escala del grado histológico (G)²³. Expresa las diferencias del tejido tumoral con el tejido sano sobre el que asienta. En los tumores de cabeza y cuello se aplica a todas las localizaciones excepto a tiroides. Son las siguientes:

- Gx: no se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1: Bien diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Pobrementemente diferenciado
- G4: Indiferenciado

- Estadío tumoral

Consiste en una agrupación del estadificación TNM con el fin de homogeneizar los grupos con respecto a la supervivencia. Esta clasificación varía según la localización anatómica, pero de manera general podemos decir que el estadio 0 corresponde al carcinoma in situ y si existieran metástasis a distancia hablaríamos de un estadio IV. Los estadios I, II y III expresan extensión tumoral anatómica proporcionalmente extensa, entre los estadios 0 y IV²³.

- Extensión del tumor primario (T)²³.

Esta variable constituye uno de los tres componentes en los que está basada la clasificación TNM para expresar la extensión anatómica de la enfermedad. La gradación de la extensión del tumor primario en los tumores de cabeza y cuello varía con la localización tumoral. Las categorías recogidas, de forma general son:

- T0: No existe evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1, T2, T3, T4: Se incrementan con el tamaño y/o extensión local del tumor primario.

En el presente estudio se utilizó la clasificación clínica, que fue extraída de la historia clínica.

- Extensión a ganglios linfáticos regionales (N)²³.

Al igual que la anterior variable constituye una parte de la clasificación TNM y de manera general las agrupamos de la siguiente manera:

- N0: No hay afectación metastásica en ganglios linfáticos regionales.
- N1, N2, N3: Se incrementa con el número de ganglios linfáticos regionales afectados.

- Metástasis a distancia (M)²³. Todos los pacientes incluidos eran M0.

3.4. VARIABLES TERAPEÚTICAS

3.4.1. Cirugía

- Cirugía del tumor primario

Distinguiremos entre ausencia de cirugía (incluyendo biopsia) y presencia de cirugía en caso de escisiones amplias para reseca el tumor.

En el caso de presencia de cirugía del tumor primario la clasificaremos como:

- Radical: incluye ablación de órgano y función, fresado óseo, osteotomía, laringuectomía, cirugía de base de cráneo y órbita.
- No radical: incluye hemilaringuectomía, maxilectomía, etmoidectomía y faringüectomía parcial y laringüectomías parciales.

- Cirugía de las cadenas cervicales ganglionares

Se distinguirá: ausencia de cirugía del cuello, vaciamiento funcional homolateral, vaciamiento radical homolateral, vaciamiento funcional bilateral, vaciamiento radical homolateral y funcional contralateral, y vaciamiento radical bilateral (diferido).

- Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio de la radioterapia

Esta variable cuantitativa discreta establecerá el número de días transcurridos desde la fecha de la cirugía y el día de inicio del tratamiento radioterápico.

3.4.2. **Radioterapia**

- Radioterapia del tumor primario

Puede ser complementaria a la cirugía, de intención radical, electiva (en caso de tumores primarios de origen no filiado, donde se cubre la zona de posible asiento tumoral) o paliativa.

- Radioterapia de las cadenas ganglionares cervicales

Con las mismas opciones que en el tratamiento del tumor primario, excepto la electiva.

- Tipo de energía usada en el tratamiento

Variable cualitativa que expresa Cobalto⁶⁰, fotones 6 ó 9 MV, electrones de 6 ó 9 MeV.

- Dosis total administrada al tumor primario y al cuello

- Tipo de fraccionamiento utilizado

Variable cuantitativa continua que expresa el número de Gy por sesión que se administraron al tumor primario durante el tratamiento.

- Número de sesiones recibidas

- Mucositis aguda según los criterios de la RTOG⁶⁷.

Variable que describe el grado de toxicidad aguda del tratamiento antineoplásico. Codificada según los grados de toxicidad constituye una variable cualitativa.

- Radiodermatitis aguda según los criterios de la RTOG⁶⁷.

Variable que describe el grado de toxicidad aguda del tratamiento antineoplásico. Codificada según los grados de toxicidad constituye una variable cualitativa.

3.4.3. Quimioterapia

Codificada como una variable cualitativa según la secuencia de administración respecto de la radioterapia, pudiendo ser:

- Neoadyuvante: Administrada anteriormente al inicio de la radioterapia.
- Concomitante a la radioterapia.
- Combinación de los dos anteriores.

3.5. VARIABLES NUTRICIONALES

3.5.1. Antropométricas

- Talla

Variable cuantitativa continua expresada en centímetros. Los datos serán tomados por el doctorando con la misma herramienta de medida que está disponible en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Peso habitual

Variable cuantitativa continua expresada en kilogramos. Registra el peso referido habitual del paciente. Este dato será recogido por el doctorando durante la entrevista clínica.

- Peso al inicio del tratamiento

Variable cuantitativa continua expresada en kilogramos. Los datos serán tomados por el doctorando el día de la primera visita al servicio con la misma herramienta de medida que está disponible en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Peso al final del tratamiento

Variable cuantitativa continua expresada en kilogramos. Los datos serán tomados por el doctorando a lo largo de la última semana de tratamiento radiológico con la misma herramienta de medida que está disponible en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Porcentaje de pérdida de peso al inicio del tratamiento respecto al peso habitual

Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje y que ofrece información sobre el la pérdida de peso que el paciente ha sufrido antes de comenzar el tratamiento radioterápico. Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\%PÉRDIDA PESO = [(PESO HABITUAL / PESO ACTUAL) \times 100] / PESO HABITUAL$$

- Porcentaje de pérdida de peso al final del tratamiento respecto al peso habitual

Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje y que ofrece información sobre el la pérdida de peso que el paciente ha sufrido hasta el final de la radioterapia. Su cálculo está basado en la descrita en la variable anterior.

- Pérdida de peso durante la radioterapia

Variable cuantitativa continua que expresa la diferencia de kilogramos experimentada en el peso del paciente, entre el inicio y el final de la radioterapia.

Se obtendrá del estudio antropométrico o, en su defecto, de la historia clínica.

- Porcentaje de pérdida de peso durante la radioterapia.

Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje y que nos indica la proporción de pérdida de peso sufrida por un paciente durante el tratamiento radioterápico.

Se obtendrá del estudio antropométrico o, en su defecto, de la historia clínica.

- Perímetro braquial.

Variable cuantitativa continua que indica, en centímetros, el perímetro del brazo no dominante. Estos datos se recogerán por el doctorando usando una cinta métrica inextensible y tomando como punto de medida el punto medio entre el codo y el hombro.

La importancia de esta variable radica en que es necesaria para el cálculo de la variable perímetro muscular del brazo.

- Pliegue graso tricípital.

Variable cuantitativa discreta expresada en milímetros. Será recogida por el doctorando mediante el plicómetro de la marca *Holtain*®. Una vez calibrado, la medida será realizada en el punto medio de brazo no dominante sobre el pliegue tricípital. Se realizarán tres medidas, tomando como dato válido el valor medio de las mismas.

- Percentil en la población del pliegue graso tricípital

Variable cuantitativa discreta expresada en percentiles. Se calcula tomando los valores del pliegue graso tricípital y llevándolos a las tablas de Alastrúe¹²⁵ para la población adulta. Según el sexo y la edad obtendremos el percentil que corresponde a la medida del pliegue graso.

- Perímetro muscular del brazo.

Variable cuantitativa continua expresada en centímetros. Se calcula usando los valores de la circunferencia braquial (cm) y el pliegue graso tricípital (mm) mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Circunferencia muscular del brazo} = [\text{Perímetro brazo} - (0.314 \times \text{Pliegue tricípital})]$$

- Percentil en la población del perímetro muscular del brazo.

Variable cuantitativa discreta expresada en percentiles. Se calcula tomando los valores de la circunferencia muscular del brazo y llevándolos a las tablas de Alastrúe¹²⁵ para la población adulta. Según el sexo y la edad obtendremos el percentil que corresponde a la medida de la circunferencia muscular del brazo.

3.5.2. Analíticas

- Albúmina

Variable cuantitativa continua expresada en gramos/decilitro. Será obtenida mediante un análisis bioquímico de sangre que se realizará en ayunas en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Puntuación de albúmina

Variable cualitativa que surge de la agrupación de los valores de la variable albúmina en 4 grupos según el grado de depleción de esta proteína en el plasma. Se otorgará una puntuación a cada uno de ellos, como se indica a continuación (

Tabla XXVII):

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Albúmina (gr/dL)</i>	>3,5	3 – 3,5	2,5 – 2,9	<2,5
<i>PUNTUACIÓN</i>	0	1	2	3

Tabla XXVII. Rangos de depleción de la variable albúmina

- Prealbúmina

Variable cuantitativa continua expresada en miligramos/decilitro. Será obtenida mediante un análisis bioquímico de sangre que se realizará en ayunas en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Puntuación Prealbúmina

Variable cualitativa que surge de la agrupación de los valores de la variable prealbúmina en 4 grupos según el grado de depleción de esta proteína en el plasma. Se otorgará una puntuación a cada uno de ellos, como se indica en la Tabla XXVIII.

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Prealbúmina (mgr/dL)</i>	≥ 18	17 - 15	14 - 10	<10
<i>PUNTUACIÓN</i>	0	1	2	3

Tabla XXVIII. Rangos de depleción de la variable prealbúmina

- Colesterol total

Variable cuantitativa discreta expresada en miligramos/decilitro. Será obtenida mediante un análisis bioquímico de sangre que se realizará en ayunas en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Puntuación colesterol total

Variable cualitativa que surge de la agrupación de los valores de la variable colesterol total en 4 grupos según el grado de depleción de esta grasa en el plasma. Se otorgará una puntuación a cada uno de ellos, como se indica en la Tabla XXIX.

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Colesterol (mgr/dL)</i>	>180	140 - 180	139 - 100	<100
PUNTUACIÓN	0	1	2	3

Tabla XXIX. Rangos de depleción de la variable colesterol

- **Transferrina**

Variable cuantitativa discreta expresada en miligramos/decilitro. Será obtenida mediante un análisis bioquímico de sangre que se realizará en ayunas en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- **Puntuación transferrina**

Variable cualitativa que surge de la agrupación de los valores de la variable transferrina en 4 grupos según el grado de depleción de esta proteína en el plasma. Se otorgará una puntuación a cada uno de ellos, como se indica en la Tabla XXX.

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Transferrina (mgr/dL)</i>	≥ 250	250 - 150	149 - 100	<100
PUNTUACIÓN	0	1	2	3

Tabla XXX. Rangos de depleción de la variable transferrina

- **Linfocitos totales**

Variable cuantitativa discreta expresada en células/microlitro. Será obtenida mediante un análisis hematológico de sangre que se realizará en el laboratorio de Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias.

- **Puntuación linfocitos totales**

Variable cualitativa que surge de la agrupación de los valores de la variable linfocitos totales en 4 grupos según el grado de depleción celular en el plasma. Se otorgará una puntuación a cada uno de ellos, como se indica en la Tabla XXXI.

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Linfocitos (cels/μL)</i>	>1600	1599 - 1200	1199 - 800	<800
PUNTUACIÓN	0	1	2	3

Tabla XXXI. Rangos de depleción de la variable linfocitos totales

3.5.3. Referidas

- Anorexia

Variable cualitativa dicotómica. Hace referencia a la pérdida de apetito durante los últimos meses. Será extraída de la entrevista clínica por el doctorando y codificada como si, no.

3.5.4. Índices nutricionales

- Índice de Riesgo Nutricional (IRN)

Variable cuantitativa continua calculada con los datos de albúmina y porcentaje de pérdida de peso siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{IRN} = 1.519 * \text{concentración sérica de albúmina (gr/L)} + 0.417 * (\text{peso actual} / \text{peso habitual}) * 100$$

La interpretación de los resultados de la fórmula es la siguiente¹⁷⁴:

IRN >100	→	BIEN NUTRIDO
IRN entre 97.5 – 100	→	DESNUTRICIÓN LIMÍTROFE
IRN entre 83.5 – 97.5	→	DESNUTRICIÓN LIGERA
IRN < 83.5	→	DESNUTRICIÓN GRAVE

- Índice de masa corporal (IMC)

Variable cuantitativa continua que establece la relación del peso con la talla. Se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{IMC} = \text{PESO} / \text{TALLA}^2$$

3.5.5. Test estructurados

Estos test de diagnóstico de desnutrición combinan aspectos clínicos y/o bioquímicos del paciente.

En el presente estudio, además de realizar el test de desnutrición de referencia y el test objeto de validación, se realizará en cada valoración nutricional, otros cuatro test de diagnóstico de desnutrición, ampliamente validados en la bibliografía, aunque, como se

expuso en la introducción, algunos de ellos no expresamente en pacientes oncológicos. Estos son:

- Valoración Global subjetiva generada por el paciente (VGS)

Variable cualitativa que adopta los valores: bien nutrido, riesgo de desnutrición y malnutrido. Estos valores son el resultado de aplicar dicho test, que como se describió en la introducción consta de datos antropométricos, bioquímicos y clínicos.

- *Mini Nutritional Assessment* (MNA)

Variable cualitativa que adopta los valores: bien nutrido, riesgo de desnutrición y malnutrido. Estos valores son el resultado de aplicar dicho test, que como se describió en la introducción consta de datos antropométricos y clínicos, de los cuales se obtiene una puntuación total.

- Malnutrition Screening Tool (MST)

Variable cualitativa que adopta los valores: bien nutrido, malnutrido. Estos valores son el resultado de aplicar dicho test, que como se describió en la introducción consta de los datos antropométricos (pérdida de peso involuntaria referida) y referidos (anorexia), de los cuales se obtiene una puntuación total.

- Método bioquímico de desnutrición FILNUT¹⁸⁸

Variable cualitativa que adopta los valores: bien nutrido, desnutrición leve, moderada y severa. Estos valores son el resultado de aplicar dicho test, que como se describió en la introducción consta exclusivamente de datos analíticos.

- Test Oviedo

Variable cualitativa que adopta los valores de bien nutrido o desnutrido según el resultado de la aplicación secuencial de las fases diagnósticas que se describen más adelante.

- Patrón de referencia

Variable cualitativa que adopta los valores de bien nutrido o desnutrido según el resultado de la aplicación de las recomendaciones de la SENPE para el diagnóstico de desnutrición¹⁸⁸. Los criterios usados se muestran en la Tabla XXXV.

3.6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

Para la lectura crítica de un artículo que presente test diagnóstico o cribado, se utilizan las preguntas propuestas en el artículo de *Greenhalgh* publicado en el *British Medical Journal*¹⁸⁰. Estas buscan determinar la validez interna del trabajo, o sea, que el diseño y la metodología del estudio disminuyan la probabilidad de sesgo de sus resultados, es decir que se aproximen a la verdad y por la tanto nos permitan estimar la real eficacia de la intervención.

Es necesario exponer algunos conceptos estadísticos que nos acerquen a los fundamentos para la validación de cualquier método diagnóstico, teniendo en cuenta que hemos de contar con un método de diagnóstico de referencia con el que enfrentar los resultados del método a validar.

Teorema de Bayes. Propiedades de un Test Diagnóstico

Permite estimar el valor predictivo de un test, es decir estimar las probabilidades de predecir correctamente (valor predictivo) una patología basado en la validez del test efectuado (sensibilidad, especificidad, probabilidad de falsos positivos y falsos negativos). En otras palabras, nos permite conociendo la prevalencia de una enfermedad en la población a la que pertenece un individuo y los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba, calcular la probabilidad de que un sujeto que ha dado positivo en el test, verdaderamente tenga esa enfermedad.

En la práctica, en el teorema de *Bayes* se tabulan en forma cruzada las 4 combinaciones posibles (Figura 4)

- a) Patrón de referencia (+) y test (+)
- b) Patrón de referencia (-) y test (+)
- c) Patrón de referencia (+) y test (-)
- d) Patrón de referencia (-) y test (-).

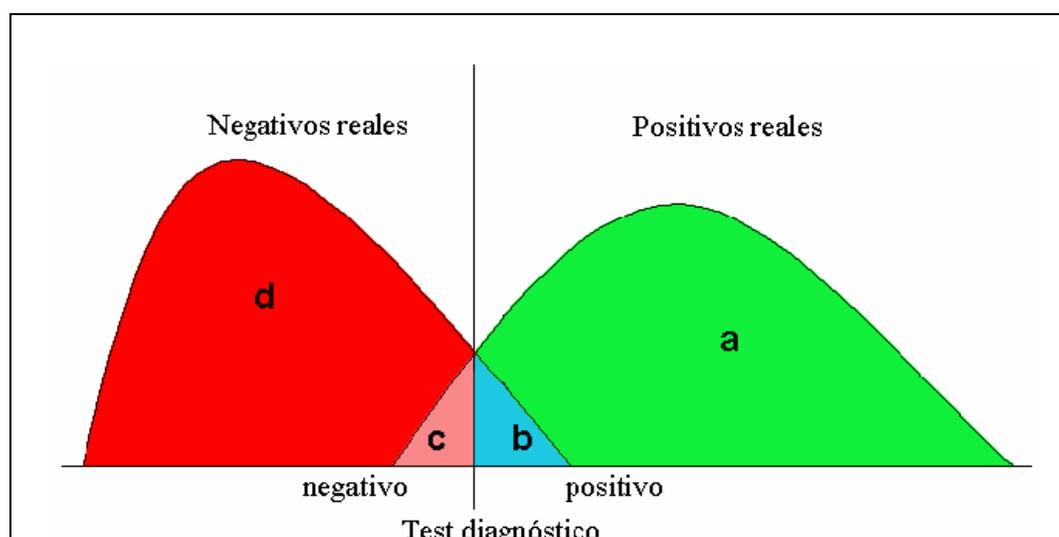


Figura 4.- Aplicación del teorema de Bayes a un test diagnóstico

La información así ordenada nos permite el cálculo de las propiedades del test, que nos posibilita objetivar el poder discriminador de un test diagnóstico (Tabla XXXII).

	PATRÓN DE REFERENCIA +	PATRÓN DE REFERENCIA -	TOTAL
TEST A ESTUDIO +	a	B	a+b
TEST A ESTUDIO -	c	D	c+d
TOTAL	a+c	b+d	

SENSIBILIDAD	$a / a + c$	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	$d / c + d$
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	$d / c + d$	CERTEZA	$a + d / a + b + c + d$
PREVALENCIA	$a + c / a + b + c + d$	RAZÓN DE PROBABILIDAD DEL TEST POSITIVO (LR⁺)	$\frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$
ESPECIFICIDAD	$a / a + b$	RAZÓN DE PROBABILIDAD DEL TEST NEGATIVO (LR⁻)	$\frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$
PRETEST ODDS	$\frac{\text{Prevalencia}}{1 - \text{prevalencia}}$	POSTEST ODDS	Pretest odds x Razón de prob. (+)
PROBABILIDAD POST-TEST	$\frac{\text{Post-test odds}}{\text{Post-test odds} + 1}$	INDICE DE YAUDEN	$(\text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1)$

Tabla XXXII.- Cálculo de las propiedades de un test. Teorema de Bayes

1. Sensibilidad

Se define como la razón de los verdaderos positivos (test positivos en enfermedad) o proporción de individuos con la enfermedad que presentan un resultado positivo. Indica cuán buena es una prueba para identificar a las personas enfermas.

2. Especificidad

Definida como la razón de verdaderos negativos (test negativos en los sin enfermedad) es decir, la proporción de individuos sin la enfermedad que presentan un resultado negativo. Indica cuán buena es la prueba para identificar a los individuos que no tienen la enfermedad.

3. Prevalencia

Frecuencia con la que se presenta una determinada enfermedad en una población, puede ser estimada por los clínicos de diferentes maneras: por experiencia personal, por estadísticas de salud, etc. En otras palabras, es la frecuencia (expresada en porcentaje) en la cual se encuentra una condición determinada en el total de la población y pretende responder a cual es la frecuencia de esta condición en mi población. Esto corresponde a la Probabilidad pre-test.

La sensibilidad y la especificidad son dos parámetros independientes. De ellos y de la prevalencia de la enfermedad, dependen los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN).

4. Valor predictivo positivo

Si existe una persona con un test positivo, indica cuál es la probabilidad de que él o ella tengan la condición en estudio.

5. Valor predictivo negativo

Indica cuál es probabilidad de que una persona con un examen negativo no tenga la condición en estudio.

6. Certeza (Índice de verosimilitud)

Corresponde a los positivos verdaderos y negativos verdaderos como una proporción de todos los resultados. Es la proporción de todos los test que han dado el resultado correcto.

7. Índice de Youden

Una medida conjunta de eficiencia de un medio diagnóstico fue propuesta por *W.J. Youden* en 1950. Su estructura algebraica es la siguiente:

$$IJ = S+E-1 = S-(1-E)$$

Refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Un buen test debe tener alta esta diferencia. Teóricamente es igual a 1 sólo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, o sea, cuando $S + E = 2$, de modo que también puede decirse que cuánto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando.

Tiene la ventaja de no estar afectado por la prevalencia, y es preferido por la combinación de los sencillos valores de la sensibilidad y la especificidad^{181,182}. Sin embargo, tiene la desventaja de que, al resultar de la combinación de los valores de S y E, se pierde la idea de si la prueba diagnóstica es buena en sensibilidad o especificidad.

Feinstein¹⁸¹ fundamenta esta afirmación mediante un ejemplo: si el índice de *Youden* tiene un valor de 0,55, puede ser que la sensibilidad sea de 0,95 y la especificidad de 0,60, o viceversa.

8. Razón de probabilidad (LR)

Se define como la razón entre la probabilidad de tener un resultado del test en la población con la condición versus tener el mismo resultado en la población sin la condición.

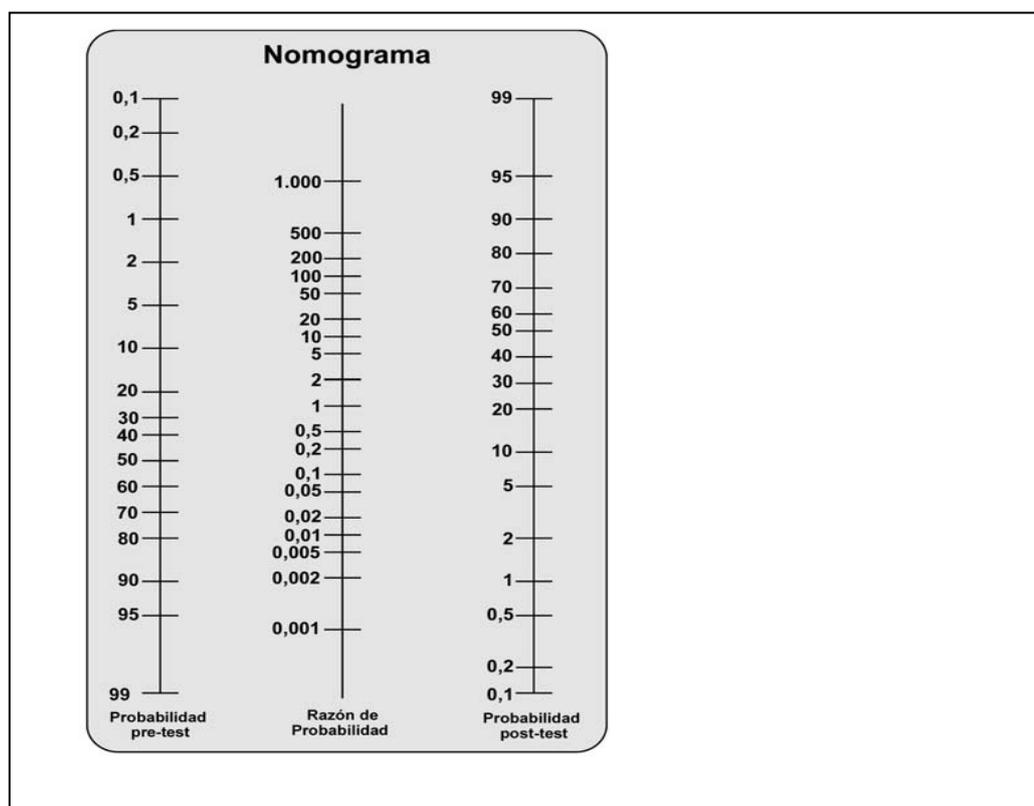
Razón de probabilidad, razón de verosimilitud o *Likelihood Ratio* (LR) nos permite movernos de una probabilidad pre-test a una probabilidad post-test. Mientras la probabilidad nos permite conocer resultados con parámetros conocidos, la LR, nos permite conocer parámetros basados en resultados conocidos. Es la propiedad más ventajosa de un estudio, pues relaciona su sensibilidad y especificidad en un solo índice, y al igual que ellas no varía con la prevalencia de la enfermedad. Nos dice cuánto aumenta el *odds* (o probabilidad) de la enfermedad cuando el resultado del estudio es positivo y cuánto se reduce éste cuando el mismo es negativo. Su magnitud nos permite además tener idea de cuál es la robustez del estudio¹⁸³.

Se utiliza para valorar la calidad de un test y además para calcular la probabilidad a posteriori de la enfermedad. Para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con un cociente de probabilidad positivo alto tiende a aumentar la probabilidad posttest de un resultado. Para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con un cociente de probabilidad negativo fuerte tiende a disminuir la probabilidad posttest de un resultado¹⁸⁴.

La razón de probabilidad de un estudio es una característica estable del mismo y debe ser considerada en el proceso diagnóstico y en el manejo de la enfermedad. Es posible realizarla en la práctica clínica mediante el empleo del nomograma de *Fagan*¹⁸⁵ (Figura 5), pues permite mejorar nuestra capacidad diagnóstica cuando realizamos un único estudio o cuando empleamos estudios secuenciales.

$$LR(+) = S/1-E$$

El nomograma tiene tres líneas verticales:

Figura 5.- Normograma Fagan¹⁸⁵

- Izquierda: probabilidad de enfermedad después de interrogar y examinar (pretest).
- Central: LR del estudio.
- Derecha: probabilidad de enfermedad después de realizado el estudio (postest).

La Tabla XXXIII muestra el impacto diagnóstico de un test según su LR en 5 niveles:

Cociente de probabilidad (LR)	Impacto Diagnóstico
Muy positivo LR > 10	Confirmar <i>SpPin</i>
Moderadamente positivo LR > 3	Intermedio alto
Neutro LR = 1	Indeterminado
Moderadamente negativo LR < 0.3	Intermedio bajo
Extremadamente negativo LR < 0.1	Descartar <i>SnNout</i>

Tabla XXXIII.- Impacto diagnóstico de un test.

* *SpPin* (*Sp=Specificity, P=Positive, In=dentro, seguro*). *SnNout* (*Sn=sensibility, N=negative, out=fuera, imposible*).

El impacto diagnóstico *SpPin* lo encontramos cuando un test diagnóstico tiene una especificidad elevada, el resultado positivo de dicha prueba con un LR > 10 hace que el diagnóstico de la enfermedad que se investiga con dicho test sea prácticamente seguro. Por el contrario, *SnNout* se da cuando un test diagnóstico tiene una sensibilidad elevada, el resultado negativo de dicha prueba con un LR < 0.1 hace que el diagnóstico de la enfermedad que se investiga con dicho test sea prácticamente imposible o falso.

El cociente de probabilidad negativo o LR (-), es el complementario del valor predictivo negativo: $LR(-) = (1 - VPN)$, ya que expresa la probabilidad de presentar la enfermedad dado que el resultado es negativo.

9. Probabilidad post test

Éste es el marcador más importante para nuestro paciente ya que si aplicamos una combinación entre la prevalencia de la enfermedad, la probabilidad pre-test del paciente y el LR + del test obtendremos la probabilidad de que tenga la enfermedad o condición luego de aplicado el test. A ella corresponden los valores predictivos, positivo y negativo y valora la utilidad clínica de una prueba diagnóstica.

10. Curvas ROC

Se define como la curva de características operativa (*receiver operating characteristic*, ROC), y sirve como índice de la exactitud con que una prueba diagnóstica es capaz de discriminar una determinada enfermedad.

Los distintos puntos de corte de la sensibilidad y de la especificidad trazan un polígono cuya área bajo la curva nos da una idea de la calidad de la información de una prueba diagnóstica. Cuanto más grande sea esa área, es decir, cuanto más se acerque el gráfico de la curva hacia el vértice superior izquierdo de la gráfica, mejor será esa prueba. En ese vértice la sensibilidad y la especificidad son del 100%. Para comparar dos pruebas diagnósticas se comparan las áreas bajo la curva¹⁸⁶. La curva con mayor área es la mejor (valorar el intervalo de confianza de la diferencia y la significación estadística).

11. Estudios secuenciales

Hay situaciones clínicas en las que a pesar de realizar un estudio diagnóstico el grado de certeza diagnóstica al que llegamos es intermedio. Los estudios secuenciales permiten mejorar la certeza diagnóstica tanto cuando los mismos son positivos, como cuando son negativos.

El cálculo de la sensibilidad y especificidad en pruebas múltiples seriadas se realiza mediante las siguientes fórmulas:

$$S = Sa \times Sb$$

$$E = Ea + (Eb \times \text{falsos positivos de a}); \text{ o bien: } 1 - (1 - Ea) * (1 - Eb)$$

**S: sensibilidad, Sa: sensibilidad del primer test, Sb: sensibilidad del segundo test, E: especificidad, Ea: especificidad del primer test, Eb: sensibilidad del segundo test*

3.6.1. Método diagnóstico de referencia

Para validar un nuevo test diagnóstico, se debe aplicar en cada paciente, además del test en evaluación, otra técnica diagnóstica que nos permita determinar si efectivamente el paciente padece o no la condición. Esta segunda técnica diagnóstica debe ser el método diagnóstico de referencia, es decir, la mejor técnica disponible para certificar el diagnóstico.

Para la comparación entre métodos se utilizó una evaluación nutricional que será el patrón de referencia basado en las recomendaciones de SENPE sobre datos antropométricos y analíticos¹⁸⁷. Este patrón de referencia ya ha sido utilizado en estudios anteriores para validar métodos de cribado de desnutrición hospitalaria¹⁸⁸.

Es importante que el método diagnóstico de referencia se practique a todos los pacientes y no sólo a aquellos que tienen el test diagnóstico positivo. En el presente estudio, a todos los pacientes se les realizaron ambas técnicas diagnósticas de forma

prospectiva. En el caso de exámenes que requieran una interpretación subjetiva es fundamental que, además de realizar ambas técnicas diagnósticas a todos los pacientes, éstas se realicen de forma ciega, puesto que el conocer previamente el resultado de un examen puede alterar la interpretación del segundo, situación conocida como sesgo de expectación.

Tomando como base las anteriores recomendaciones de la SENPE que crearon los criterios de evaluación del patrón de referencia se describen en la Tabla XXXIV.

<i>Grado de malnutrición/ Marcador</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>
% peso ideal	80-90	70-79	<69
%peso habitual	85-95	75-84	<75
IMC	17-18,5	16-16,9	<75
%pérdida peso reciente	5-10	10-20	>20
Circunferencia muscular del brazo (percentil)	10-15	5-10	<5
Pliegue tricípital (percentil)	10-15	5-10	<5
Albúmina (g/dL)	3-3,5	2,5-2,9	<2,5
Prealbúmina (mgr/dL)	12-15	7-11	<7
Linfocitos (células/mm ³)	1200-1600	800-1200	<800
Pruebas cutáneas	Reactividad	+/-	Anergia
% Índice creatinina/altura	80-90	60-80	<60

Tabla XXXIV. Publicaciones del grupo de estandarización y protocolos. SENPE. Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral¹⁸⁷

CRITERIO A: ANTROPOMETRÍA		
	I	II
IMC.....	<20,5; 22 si >65 años	<18,5
Pérdida Peso en < 6meses.....	5-10%	>10%
Pliegue Cutáneo Tricipital.....	< p 10 th	< p 5 th
Circunferencia muscular Brazo.....	<p 10 th	< p 5 th
<i>*Cumple este criterio si: Dos de I ó uno de II</i>		
CRITERIO B: PROTEINAS		
Proteínas Totales (g/dL) <5 y/o Albúmina < 3,5 g/dL y/o Prealbúmina < 18 mg/dL		
<i>*Cumple este criterio si: cualquiera de ellas</i>		
CRITERIO C: INMUNIDAD CELULAR Y DESNUTRICIÓN CALÓRICA		
Linfocitos totales < 1600 (células/mm ³) y/o Colesterol total < 180 mg/dL		
<i>*Cumple este criterio si: uno de dos</i>		
<i>Desnutrición: cumple dos de los tres criterios</i>		
<i>Perdidos si sólo tienen cumplimentado un criterio</i>		

Tabla XXXV. Criterios de evaluación del patrón de referencia¹⁸⁸

Se confeccionó una variable con los resultados del test patrón de referencia. Esta variable se codificará como cualitativa adoptando los valores: bien nutrido, malnutrido. Estos valores son el resultado de aplicar dicho test, que como se describió en la introducción consta de los datos antropométricos, clínicos y analíticos.

3.6.2. Test Oviedo

La metodología para llegar a describir un test diagnóstico y que desde ya vamos a denominar “test Oviedo” consta de dos fases secuenciales. En la primera se evalúa el porcentaje de pérdida de peso, dividiendo a los individuos en dos grupos: aquellos con un porcentaje de pérdida de peso superior al 10% y los que presentan una pérdida inferior a este punto de corte. En la segunda fase, a aquellos casos con porcentaje de pérdida de peso mayor del 10%, respecto del peso habitual, se aplicará un sistema de puntuación basado en los datos analíticos expuestos en la Tabla XXXVI. Este sistema de puntuación se basa en parámetros analíticos usados en múltiples métodos diagnósticos de desnutrición. Existen otros parámetros que nos informan del estado nutricional, sin embargo, se eligieron éstos porque su uso rutinario facilita su aplicación. La combinación de estos parámetros nos ofrece la segunda fase del test Oviedo, cuya validación es objeto de este trabajo.

	Prealbúmina (mgr/dL)	Transferrina (mgr/dL)	Colesterol Total (mgr/dL)	Linfocitos Totales (cels/mL)	PUNTUACIÓN
Valores normales	>18	250-350	>180	>1600	0
Desnutrición leve	17,9-15	150-250	140-180	200-1599	1
Desnutrición moderada	14,9-10	100-150	100-139	800-1200	2
Desnutrición grave	<10	<100	<100	<800	3

Tabla XXXVI. Estado nutricional según marcadores bioquímicos¹⁸⁹

A cada apartado se le asigna una puntuación y el sumatorio de todas las puntuaciones obtenidas será la puntuación total. Posteriormente serán codificados de la siguiente manera:

- Bien nutridos: Puntuación ≤ 2
- Desnutrición: Puntuación ≥ 2

Aquellos casos con un porcentaje de pérdida de peso inferior al 10% serán sometidos a la evaluación del Índice de Riesgo Nutricional (IRN), que como se ha comentado anteriormente, está basado en la siguiente fórmula:

$$\text{IRN} = 1.519 \times \text{concentración sérica de albúmina (gr/L)} + 0.417 \times (\text{peso actual} / \text{peso habitual}) \times 100$$

Si se obtiene un IRN superior a 100 hacemos el diagnóstico de buen estado nutricional, mientras que si es inferior a este valor el diagnóstico será desnutrición.

A continuación mostramos un organigrama que resume el proceso diagnóstico. Posteriormente, se creará una herramienta informática que agilice todo el proceso.

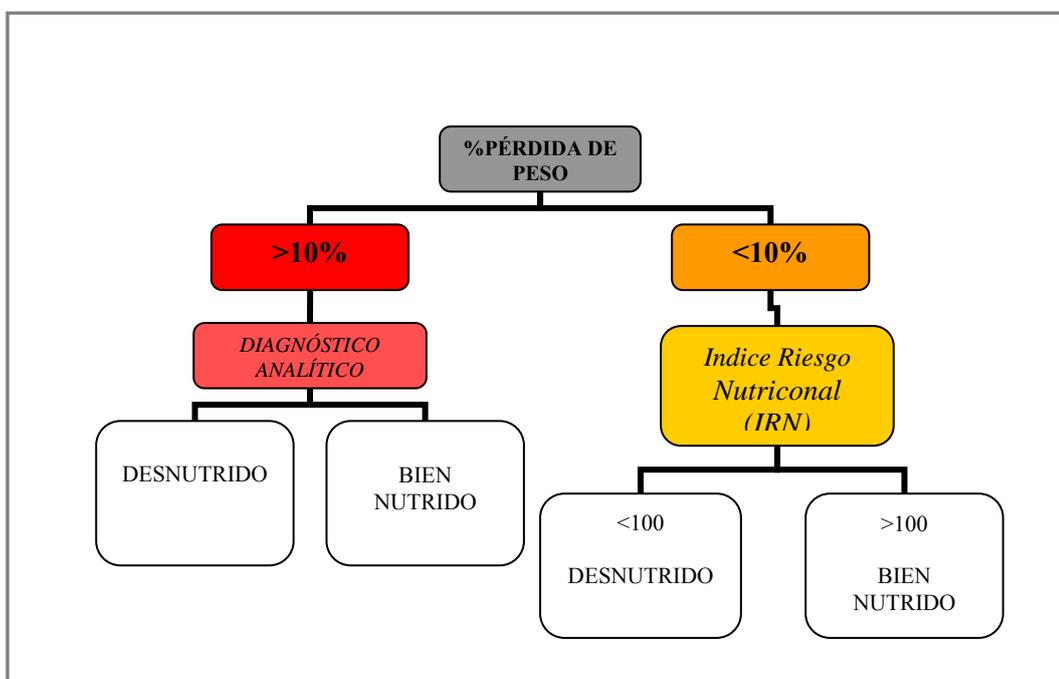


Figura 14.- Organigrama test Oviedo

3.7. PROCESO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables descriptivas y terapéuticas fueron recogidos de la historia clínica del paciente. Los relativos a las variables nutricionales antropométricas y las respuestas de los test estructurados, fueron recogidas por el doctorando el día de la primera visita al Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Central de Asturias y/o los días previos a la finalización del tratamiento radiológico, previa autorización por parte de los pacientes mediante la firma del consentimiento informado. Ese mismo día se citó al paciente para extracción de sangre en ayunas en el mismo centro, con lo que se completarían las variables nutricionales bioquímicas.

Para determinar la validez del test diagnóstico se usaron los índices de fiabilidad diagnóstica, sensibilidad, especificidad, valores predictivos de ocurrencia para cada resultado del test, *likelihood ratio* (cocientes de probabilidades) y *odds ratio*. Se señalan además sus intervalos de confianza. Asimismo, se presenta la prevalencia en la muestra. Estos índices fueron calculados siguiendo las definiciones epidemiológicas de estos términos.

Las técnicas de diagnóstico que intentan estudiar el comportamiento de un test o prueba diagnóstica (que se considera como variable explicativa) en relación a si

pronostica bien o mal, en un sujeto, la presencia o ausencia de una “enfermedad” (que se considera como variable respuesta). Esta variable que se intenta pronosticar se conoce también como “Estado de la naturaleza (EN)”, que representa la verdadera condición del sujeto. Se supone que el test o prueba diagnóstica, al igual que el EN, tiene como posibles resultados el valor positivo y negativo.

Análisis univariante y bivariante

Todos los datos recogidos fueron incluidos, mediante un formulario creado para tal fin, en una base de datos tipo Access.

Para el estudio de la significación de la relación de los diferentes parámetros analíticos, prealbúmina, transferrina, linfocitos e Índice de Riesgo Nutricional (albúmina y % pérdida de peso) con el estado nutricional según el método de referencia, se aplicaron las pruebas de ajuste a la normal. Para ello se usaron, principalmente, la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* y el p-valor *Lilliefors* corregido que nos indica si para esas variables la muestra sigue una distribución normal (iguales varianzas).

Según este resultado, posteriormente, para las variables cuantitativas, se usó la prueba t de *Student*, o bien la U de *Mann-Whitney*, en el supuesto de que la muestra no siguiera una distribución normal.

Para el caso de las variables cualitativas se utilizó el Chi-cuadrado, aplicándolo al análisis de las diferencias entre el grupo test realizados al principio y al final del tratamiento radioterápico, así como para la distribución por sexos y por localización tumoral, estadio tumoral y quimioterapia recibida. Esta prueba estadística también se utilizó para establecer los índices de fiabilidad diagnóstica de los distintos test aplicados.

Posteriormente se aplicó la regresión lineal simple a las variables analíticas y antropométricas estadísticamente significativas con el patrón de referencia, utilizando para este fin la variable % de pérdida de peso, puesto que constituye un importante ítem en la mayoría de los test diagnósticos utilizados.

Para el análisis multivariante se aplicó la regresión logística, hallando para cada una de las variables que intervienen en la prueba diagnóstica sus coeficientes de regresión, intervalos de confianza y nivel de significación. Posteriormente, se ofrecerá la función que define el modelo matemático del test.

Para el análisis estadístico de la muestra objeto de nuestro estudio se han utilizado los paquetes estadísticos SPSS 8.0 y G-Stat 2.0. El nivel de significación elegido para todas las pruebas se fijó en un error $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CASUÍSTICA DE LOS PACIENTES A ESTUDIO

4.1.1. VARIABLES DESCRIPTIVAS

4.1.1.1. Variables clínicas

- Edad

La variable edad siguió una distribución normal, presentando una media para los pacientes incluidos en el estudio de $60,117 \pm 10,158$ años. Todos los estadísticos de esta distribución se exponen en el anexo.

En el análisis estadístico, la relación de esta variable con el estado nutricional no alcanzó la significación estadística, por lo que no existe evidencia de que haya relación entre la edad y el estado nutricional (Tabla XXXVII).

	<i>Bien nutridos</i>	<i>Desnutridos</i>
Tamaños muestrales	64	47
Medias	60,328	59,829
Desviaciones Típicas	10,786	9,342
E.E. de las medias	1,3483	1,362
Varianza conjunta	104,08	
E.E. de las medias	1,959	
Diferencia de medias	0,4983	
Estimación al 95% para la diferencia de medias	0,4983 \pm 3,884 [-3,385 ; 4,382]	
t-Student	0,254	
p- valor	0,799	

Tabla XXXVII. Análisis univariante de la edad con el estado nutricional

- Sexo

De las 111 encuestas nutricionales realizadas 95 correspondieron a hombres y 16 a mujeres (Figura 6).

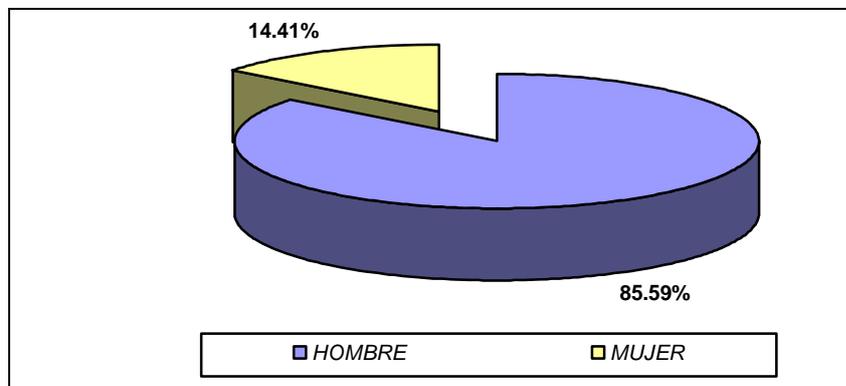


Figura 6. Distribución de la muestra por sexos

En el análisis estadístico no se observó una relación estadísticamente significativa del sexo respecto al estado nutricional. Este análisis consistió en la aplicación del test Chi-Cuadrado, para el que se obtuvo una p-valor de **0,671**.

- Fumador

El 25,47% de los test pertenecían a fumadores activos (Figura 7), aunque en el análisis estadístico descriptivo, esta variable no obtuvo relación estadísticamente significativa con el estado nutricional (p-valor **0,72**).

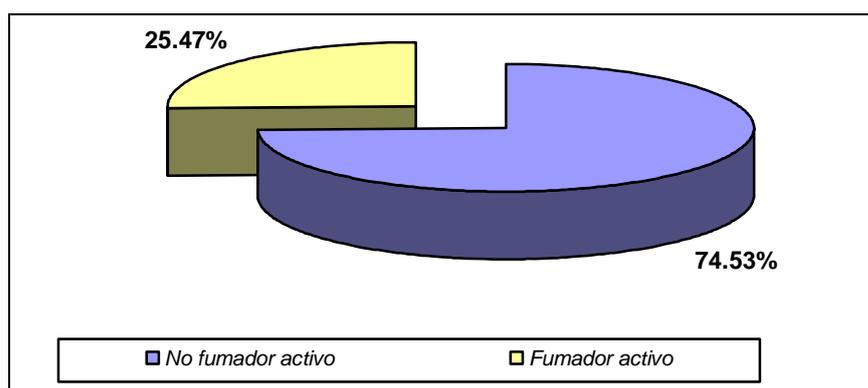


Figura 7. Frecuencias de tabaquismo

- Número de cigarrillos al día

Esta variable siguió una distribución no normal, presentando una media de consumo de cigarrillos al día de $7,63 \pm 14,099$.

Para el análisis estadístico se aplicó el test de *Mann-Whitney* para variables cuantitativas con distribuciones no normales. La relación de esta variable con el estado nutricional mostró mayor consumo de cigarrillos al día en el grupo diagnosticado como desnutridos, aunque esta relación no alcanzó la significación estadística (Tabla XXXVIII).

	<i>Bien nutridos</i>	<i>Desnutridos</i>
Tamaños muestrales	64	47
Medianas	0	0
Rango medio	58,68	54,031
<i>W-Wilcoxon</i>	0,942	
p- valor	0,345	

Tabla XXXVIII. Estadísticos de la variable número de cigarrillos

- Bebedor activo

El 37,84% de los test pertenecían a bebedores activos (Figura 8), aunque esta variable no obtuvo relación estadísticamente significativa con el estado nutricional (p-valor = **0,27**).

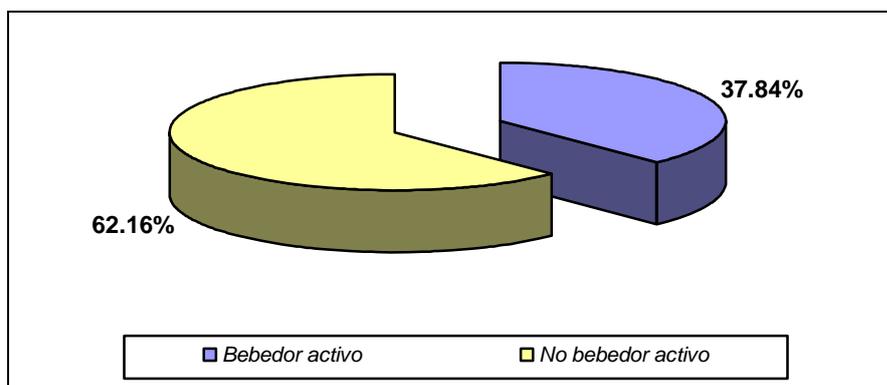


Figura 8. Frecuencias de hábito enólico

- Grado de bebedor

La relación del grado de bebedor con el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,162**). La distribución de esta variable se muestra en la Figura 9:

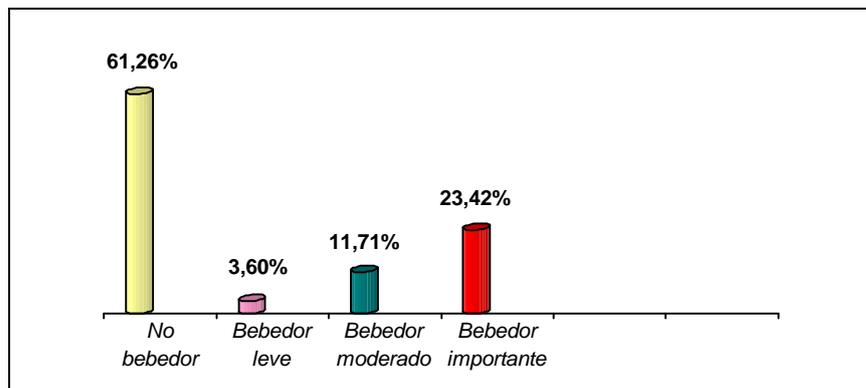


Figura 9. Distribución por grado de enolismo

- Karnofsky

La relación entre el estado general de los pacientes sometidos a los test y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,583**).

No se registraron valores de *Karnofsky* inferiores al 50%. La distribución de esta variable se muestra en la Figura 10.

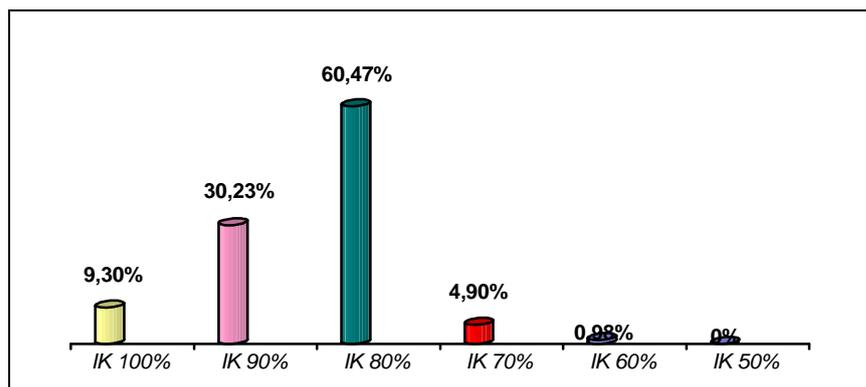


Figura 10. Distribución por estado general según el índice Karnofsky

4.1.1.2. Variables patológicas

- Tipo histológico

La distribución de esta variable es similar a la descrita en la bibliografía para los tumores de cabeza y cuello, correspondiendo el mayor grupo a los tumores de tipo epidermoide, como se muestra en la Figura 11.

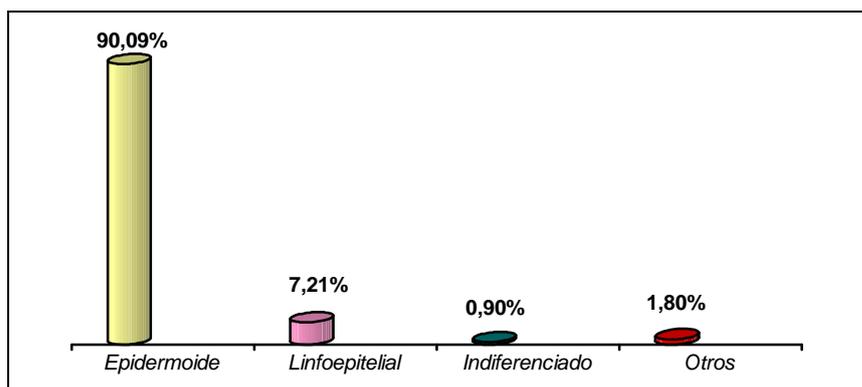


Figura 11. Distribución por tipo histológico tumoral

La relación entre la histología del tumor y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,495**).

- Grado histológico de malignidad

Los grados histológicos de malignidad más frecuentes fueron el moderadamente diferenciado y el indiferenciado, coincidiendo ambos para un 29,73% de los test analizados. Esta variable siguió la distribución de frecuencias que muestra la Figura 12.

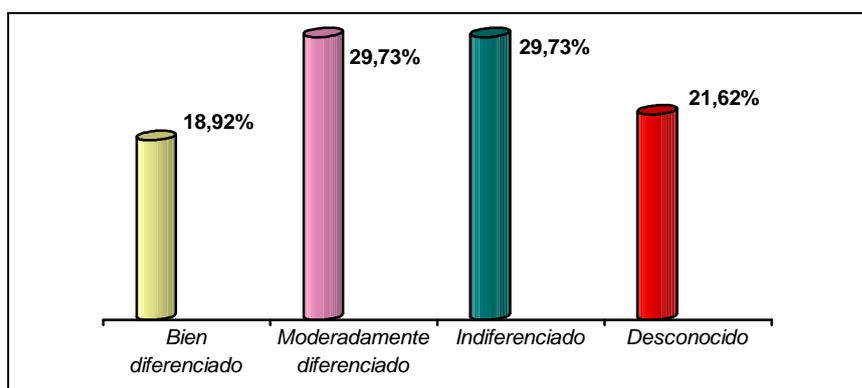


Figura 12. Distribución por grado histológico de malignidad

Tras aplicarse el estadístico Chi-Cuadrado no pudo establecerse relación entre la histología del tumor y el estado nutricional, al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,581**).

- Estadio tumoral

El estadio tumoral más frecuente fue el IV que alcanzó un 60,36% de los test realizados. Expresado de manera gráfica se obtuvo la distribución que se muestra en la Figura 13.

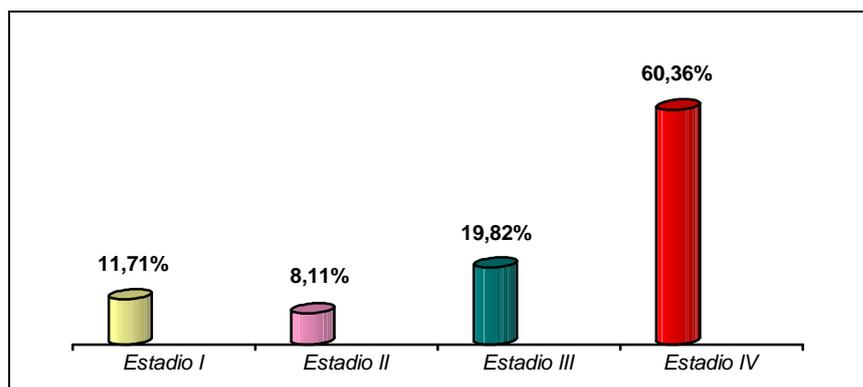


Figura 13. Frecuencias por estadio tumoral

Se agruparon los test por estadio tumoral (de I a IV) y se les aplicó el test de Chi-Cuadrado para buscar la relación de esta variable con el estado nutricional. Los resultados no alcanzaron la significación estadística (p-valor **0,279**).

- Extensión del tumor primario (T)

Esta variable se agrupó en cinco grupos principales T0, T1, T2, T3 y T4. La relación entre la extensión del tumor primario y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,28**). La distribución de la variable se muestra esquematizada en la Figura 14.

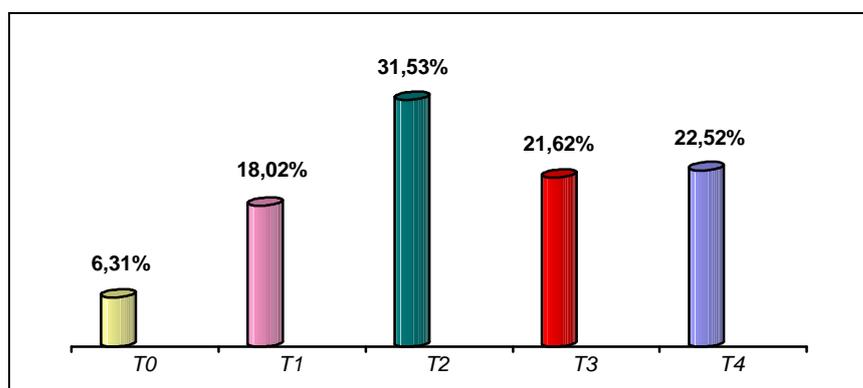


Figura 14. Distribución por grado de extensión del tumor primario (T)

- Extensión a ganglios linfáticos regionales (N)

Esta variable se agrupó en tres grupos principales Nx, N0 y N1. La relación entre la extensión a ganglios linfáticos regionales y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,383**).

La distribución de la variable se muestra esquematizada en la Figura 15.

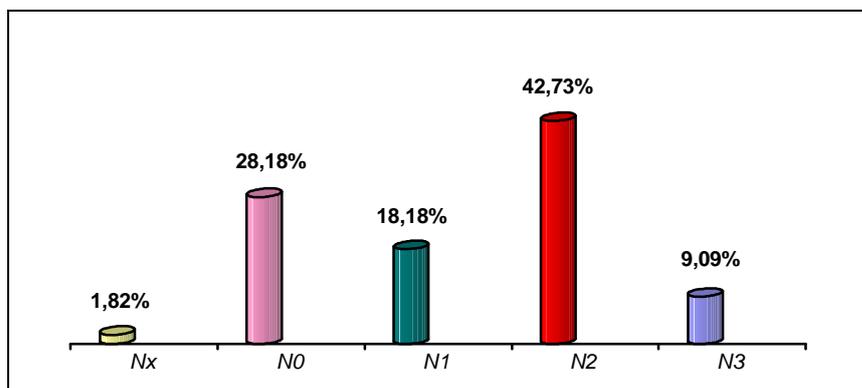


Figura 15. Distribución por grado de extensión a ganglios linfáticos regionales

- Localización anatómica

La relación entre la localización anatómica y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,498**).

Los test realizados pertenecían a pacientes con tumores del área de cabeza y cuello. Estas localizaciones las resumimos en la Tabla XXXIX.

Localización anatómica del tumor	Porcentaje
Orofaringe	14,41%
Hipofaringe	18,92%
Laringe	32,43%
Nasofaringe	7,21%
Cavidad oral	17,12%
Primario de origen no filiado	3,6%
Recidiva	3,6%
Otros	2,7%

Tabla XXXIX. Distribución por localización tumoral

4.1.1.3. Variables terapéuticas

- Cirugía
- *Del tumor primario*

La mayor parte de los test correspondían a pacientes sometidos a una cirugía agresiva para la extirpación del tumor primario. La distribución de frecuencias de la variable fue la que se muestra en la Figura 16.

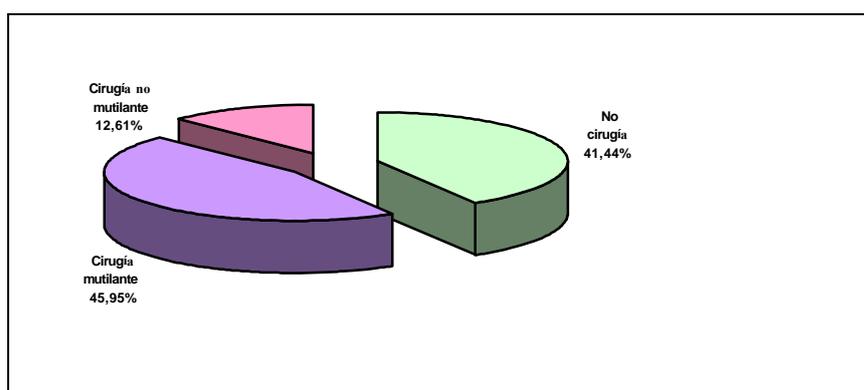


Figura 16. Distribución según el tipo de cirugía del tumor primario

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el tipo de cirugía del tumor primario y el estado nutricional se analizó con el estadístico Chi-Cuadrado, y no pudo establecerse dicha relación al no alcanzarse la significación estadística (p-valor: 0,781).

- *De las cadenas ganglionares cervicales*

El 48,85% de los registros no se realizó cirugía del cuello, en los casos en que la cirugía cervical estuvo presente, la intervención más frecuentemente realizada fue el vaciamiento funcional homolateral. La distribución de frecuencias de la variable fue la que se muestra en la Figura 17.

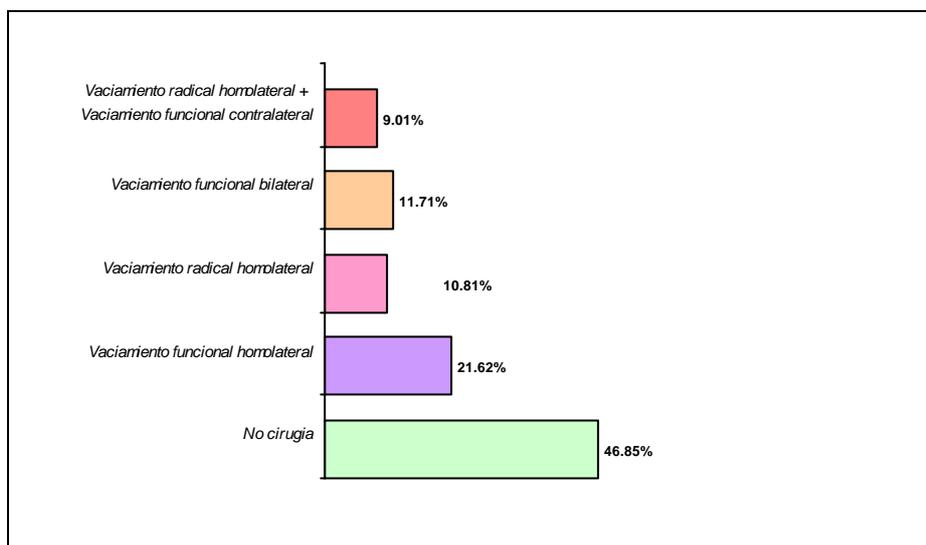


Figura 17.- Distribución según el tipo de cirugía ganglionar cervical

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre la cirugía de las cadenas ganglionares cervicales y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,794**).

- Días desde la cirugía

Los test realizados a los pacientes con cirugía previa fueron analizados por primera vez a los $31,194 \pm 19,448$ días de media.

La relación entre el tiempo transcurrido desde la intervención y el estado nutricional, se analizó mediante el estadístico de *Mann-Whitney* para variables sin distribución normal, obteniéndose una p-valor de **0,689**, por lo que no pudo establecerse relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

- Tipo de radioterapia al tumor primario

La intención del tratamiento radiológico indicado fue con mayor frecuencia el complementario a la cirugía, seguido del tratamiento de intención radical. La distribución de frecuencias de la variable se muestra en la Figura 18.

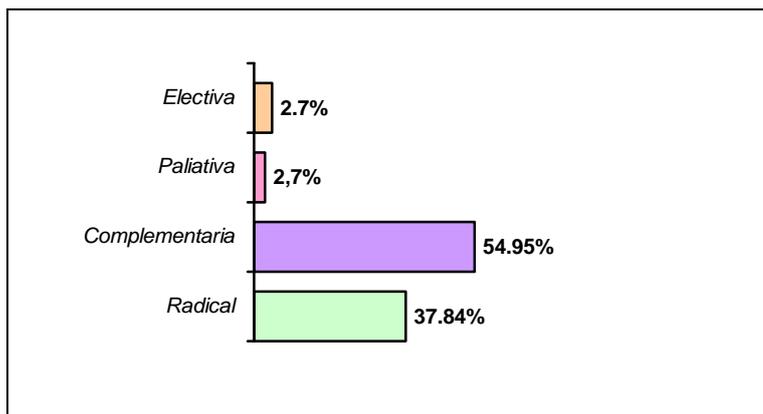


Figura 18. Distribución según el tipo de radioterapia del tumor primario

La relación entre la intención del tratamiento radioterápico y el estado nutricional no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,736**).

- Dosis de radioterapia al tumor primario

La dosis media de radiación que recibió el tumor primario en los pacientes incluidos en el estudio fue de $63,483 \pm 10,413$ Gy totales.

Se escogieron los 30 test realizados al final del tratamiento radiológico para buscar una posible relación entre la dosis total de radioterapia en el tumor primario y el estado nutricional. Puesto que la variable no mostró una distribución normal se aplicó de nuevo el estadístico de *Mann-Whitney* que no alcanzó la significación estadística (p-valor **0,655**).

- Tipo de radioterapia al cuello

La radioterapia indicada al cuello fue en el 49,55% de los casos, como tratamiento complementario a la cirugía. En frecuencia le siguió el tratamiento electivo de esa zona anatómica. La distribución fue la mostrada en la Figura 19.

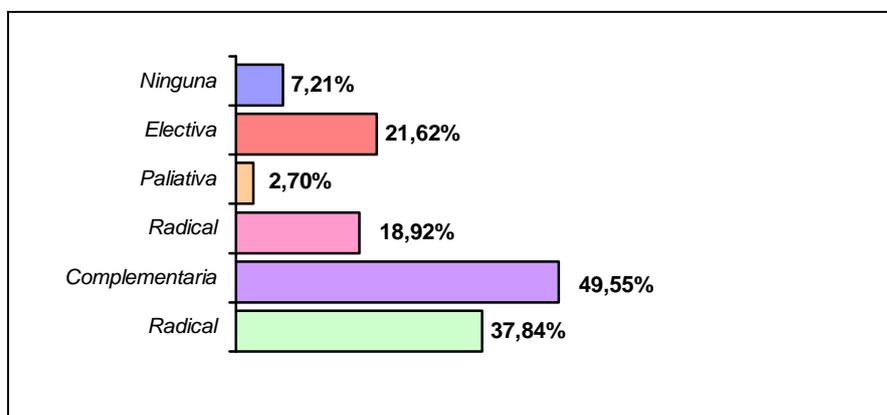


Figura 19. Distribución según el tipo de radioterapia a nivel cervical

Se aplicó el estadístico Chi-Cuadrado para buscar la relación de esta variable con el estado nutricional sin que pudiera hallarse una asociación estadísticamente significativa (p-valor **0,416**).

- Dosis de radioterapia al cuello

La dosis media de radiación que recibió el cuello en los pacientes incluidos en el estudio fue de $52,736 \pm 15,957$ Gy.

De la misma manera que con la dosis al tumor primario, se escogieron los 30 test realizados al final del tratamiento radiológico para buscar una posible relación entre esta dosis de radiación y el estado nutricional. Puesto que la variable no mostró una distribución normal se aplicó de nuevo el estadístico de *Mann-Whitney* que no alcanzó la significación estadística (p-valor **0,842**).

- Fraccionamiento

El número de fracciones medias de los tratamientos radiológicos realizados fue de $33,794 \pm 6,648$.

Con el estadístico de *Mann-Whitney* se analizaron los 72 test realizados al principio del tratamiento y el número de fracciones indicadas, hallándose una relación estadísticamente significativa entre el número de fracciones de radioterapia indicado y el estado nutricional al inicio del tratamiento (W: -3,613 y p-valor: **0,0003***).

En este grupo de test, realizados antes de comenzar el tratamiento los resultados para esta variable en relación con el estado nutricional fueron los que muestra la Tabla XL.

<i>GRUPO</i>	<i>BIEN NUTRIDOS</i>	<i>DESNUTRIDOS</i>
<i>Tamaños muestrales</i>	51	21
<i>Medias</i>	31,938	35,947
<i>Medianas</i>	31	35
<i>Rangos medios</i>	29,204	48,157
<i>U – de Mann-Whitney</i>	-3,6132	
<i>p- valor de U</i>	0,0003*	

Tabla XL. Estadísticos que muestran la relación entre el número de fracciones de radioterapia y el estado nutricional antes de comenzar el tratamiento

Estos datos se pueden resumir gráficamente en el siguiente diagrama de cajas (Figura 20):

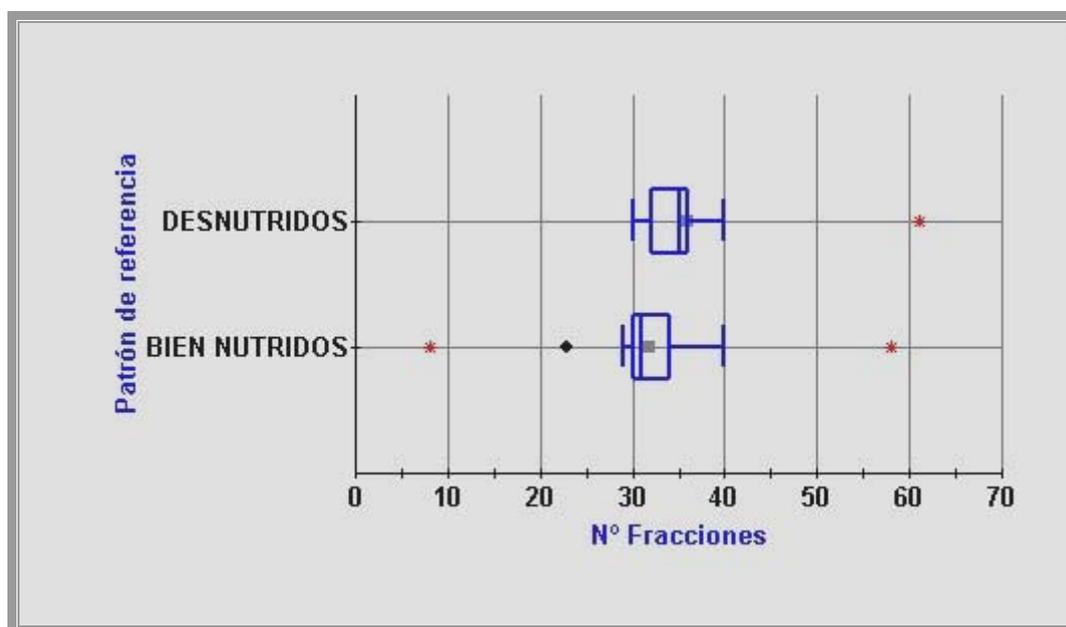


Figura 20. Relación entre el estado nutricional antes de comenzar el tratamiento y el número de fracciones indicadas

La interpretación de los datos apunta a que se indicó un mayor número de fracciones en aquellos pacientes diagnosticados de desnutrición por el patrón de referencia, a pesar de que estos datos no eran conocidos por el clínico que realizó la indicación. Esta decisión haría el tratamiento más largo pero mejor tolerado al bajar también el fraccionamiento como podremos ver en el análisis de la siguiente variable.

- Dosis/Fracción

La dosis por fracción media de los tratamientos radiológicos realizados fue de $2,009 \pm 0,413$.

Al igual que con la variable anteriormente comentada, con el estadístico de Mann-Whitney se analizaron los 72 test realizados al principio del tratamiento y la dosis por fracción indicadas, hallándose una relación estadísticamente significativa esta variable y el estado nutricional al inicio del tratamiento ($W: 2,805$ y $p\text{-valor: } 0,005^*$). Para este grupo de test, realizados antes de comenzar el tratamiento, los resultados se muestran en la Tabla XLI.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	51	21
Medias	2,079	1,924
Medianas	2	2
Rangos medios	37,208	25,894
U – de Mann-Whitney	2,805	
p- valor de U	0,005*	

Tabla XLI. Estadísticos que muestran la relación entre la dosis media por fracción indicada y el estado nutricional antes de comenzar la radioterapia.

Gráficamente podemos resumir estos datos con el siguiente diagrama de cajas (Figura 23):

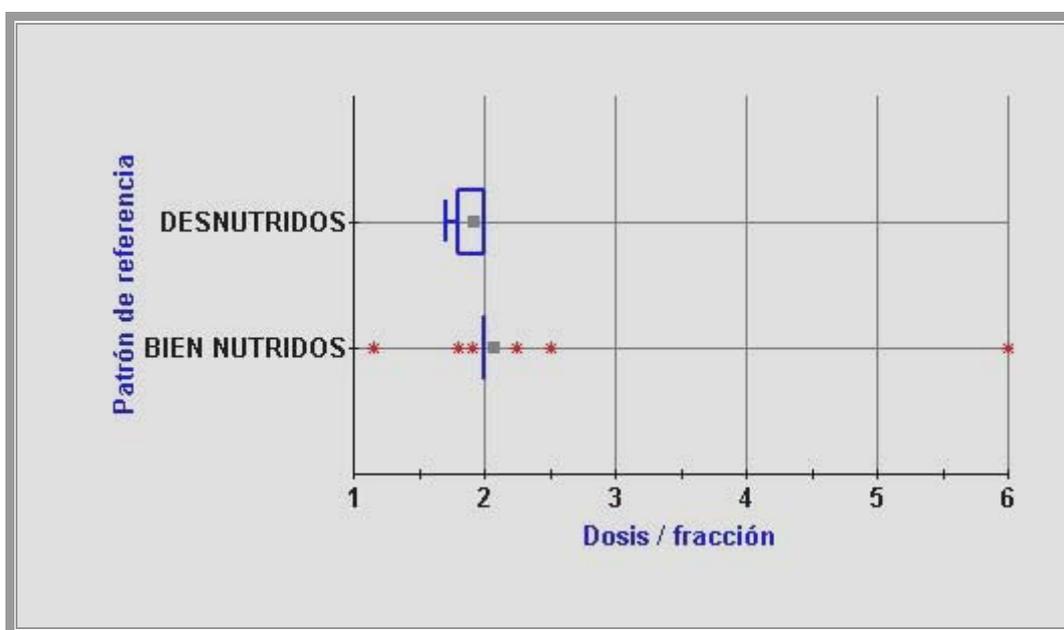


Figura 21. Relación entre el estado nutricional antes de comenzar el tratamiento y la dosis media por fracción indicada

Como puede observarse, a la mayoría de los pacientes con buen estado nutricional al inicio del tratamiento radiológico le fue indicada una dosis por fracción superior a la de aquellos que presentaban desnutrición. Estos datos han sido analizados a posteriori y el médico que indicó el tratamiento lo hizo en función de la historia clínica, no teniendo acceso a la analítica, antropometría, ni a los test de desnutrición que se aplicaron.

- Grado de mucositis aguda

La distribución de frecuencias de la variable nos muestra que los grados de mucositis más frecuentes fueron las de grado II y III (Figura 22).

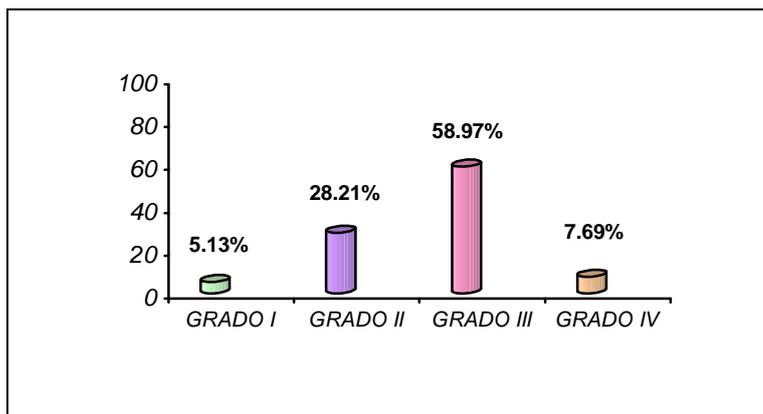


Figura 22. Distribución de frecuencias de la variable mucositis

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el grado de mucositis aguda y el estado nutricional (Figura 23) no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,786**), probablemente por el pequeño grupo de test realizado al final del tratamiento radioterápico (N=39).

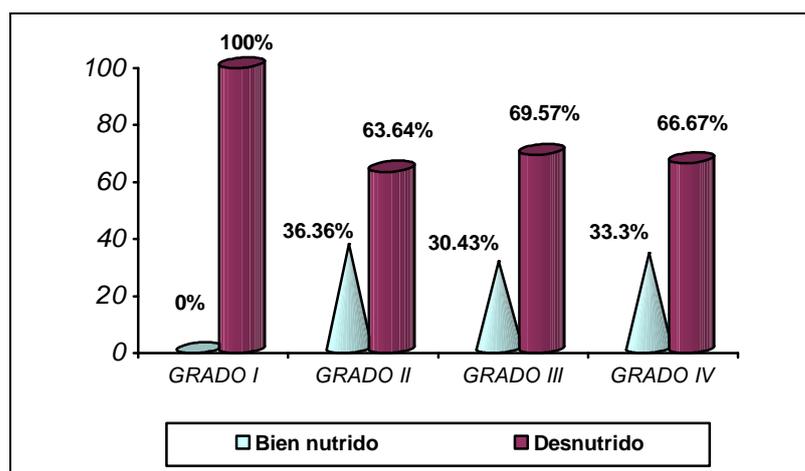


Figura 23. Relación entre el grado de mucositis aguda y el estado nutricional

En cualquier caso puede observarse que el 100% de los pacientes sometidos al estudio presentaban algún grado de mucositis aguda, presentándose mayor porcentaje de ésta entre los desnutridos. Esto aconteció para los cuatro grados de mucositis aguda.

- Grado de radiodermatitis aguda

La distribución de frecuencias de la variable se muestra en la Figura 24.

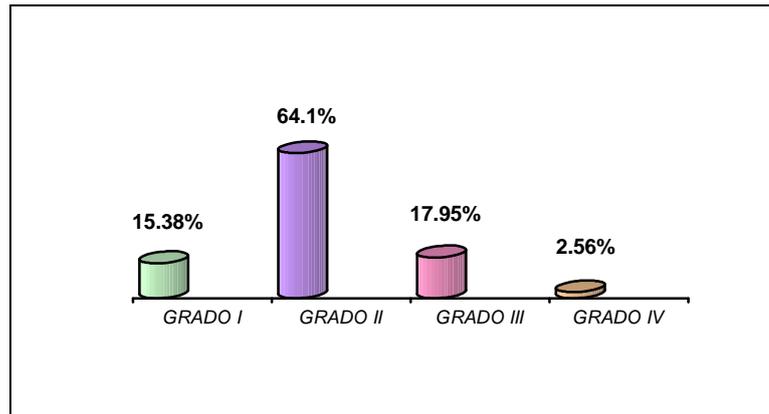


Figura 24. Distribución de frecuencias de la variable radiodermitis aguda

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el grado de radiodermitis aguda y el estado nutricional (Figura 25) no pudo establecerse al no alcanzarse la significación estadística (p-valor **0,919**).

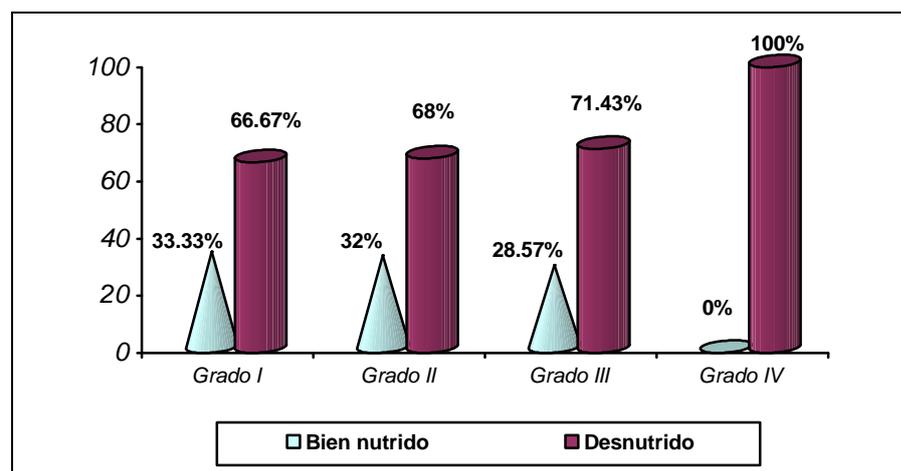


Figura 25. Relación entre el grado de mucositis aguda y el estado nutricional

Aquí también puede observarse que el 100% de los pacientes sometidos al estudio presentaban algún grado de mucositis aguda, presentándose mayor porcentaje de ésta entre los desnutridos. Esto se dio para los cuatro grados de mucositis aguda.

4.1.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

- Talla

La distribución de frecuencias de la variable talla queda expresada mediante los estadísticos que se exponen en la Tabla XLII.

ESTADÍSTICO	VARIABLE: TALLA
N	111
Media	166,022
Mediana	166
Moda	160
Media Geométrica	165,844
Varianza	59,121
Desviación típica	7,689
E.E. de la Media	0,733
Mínimo	144,5
Máximo	181
Rango	36,5
Cuartil Inferior	160
Cuartil Superior	171,5
Rango Intercuartílico	11,5
Asimetría	-0,301
Asimetría Estandarizada	-1,292
Curtosis	-0,088
Curtosis Estandarizada	-0,190
Coefficiente de Variación	4,631

Tabla XLII. Resultados estadísticos de la variable talla.

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre la talla, expresada en centímetros, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos no resultaron estadísticamente significativos. Se exponen en la Tabla XLIII.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	164,945	167,521
Desviaciones típicas	7,93	7,156
E.E. de las medias	0,991	1,055
Varianza conjunta	58,023	
E.E. de la diferencia De las medias	1,472	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	-2,576	
IC al 95% para la diferencia De las medias	-2,576 ± 2,918 [-5,495 – 0,342]	
T de Student	-1,749	
P - valor	0,083	

Tabla XLIII. Estadísticos que muestran la relación entre las variables talla y estado nutricional.

La distribución de esta variable puede expresarse con el histograma de la Figura 26.

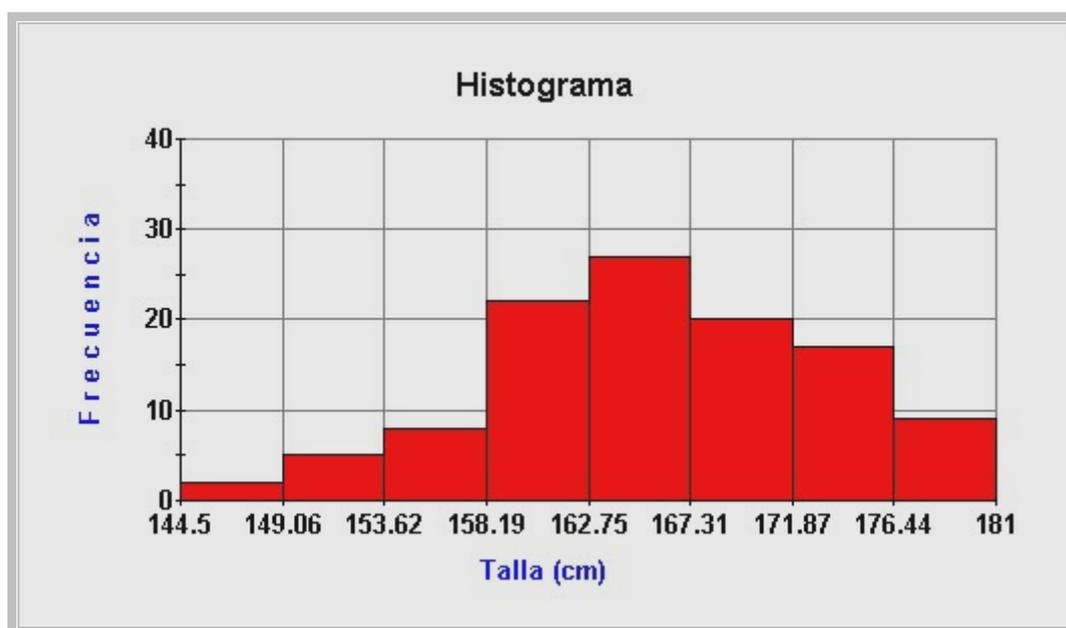


Figura 26. Distribución de la variable talla.

- Peso habitual, peso al inicio y al final del tratamiento radiológico

Se distinguió el momento de recogida de la variable peso: el peso habitual, el peso al inicio del tratamiento radiológico y al final del mismo. Los resultados de la distribución de estas variables se exponen en la Tabla XLIV.

ESTADÍSTICO	Peso habitual	Peso inicial	Peso final
N	72	72	39
Media	74,187	71,588	69,374
Mediana	70	69	70,5
Moda	70	57	72,5
Media Geométrica	72,876	70,042	68,447
Varianza	214,982	251,108	126,739
Desviación típica	14,662	15,846	11,257
E.E. de la Media	1,728	1,867	1,802
Mínimo	50	46	46
Máximo	134	141	88,6
Rango	84	95,5	42,6
Cuartil Inferior	64	60	59,2
Cuartil Superior	82	80,7	78,7
Rango Intercuartílico	18	20,7	19,5
Asimetría	1,174	1,375	-0,203
Asimetría Estandarizada	4,067	4,765	-0,519
Curtosis	2,88	3,934	-1,039
Curtosis Estandarizada	4,988	6,814	-1,325
Coefficiente de Variación	19,763	22,135	16,227

Tabla XLIV. Estadísticos que comparan la distribución del peso habitual, al inicio y al final del estudio.

La media de las variables peso habitual, inicio y al final de la radioterapia van disminuyendo a lo largo del tratamiento tal y como muestra la Figura 27.

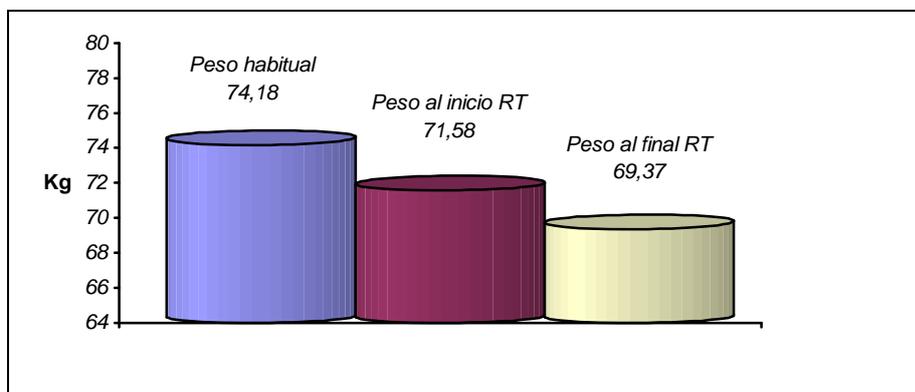


Figura 27. Evolución de las medias ponderales a lo largo del estudio

El contraste de la diferencia de las medias de los pesos al principio y al final de la radioterapia muestra, al final del tratamiento, una disminución de peso media de 2,88 Kg. con un intervalo de confianza al 95% de $2,826 \pm 1,402$ [1,424 – 4,228]. El estadístico t-*Student* pareados toma el valor de 4,123 con una p-valor de **0,0003***, lo que nos indica que la diferencia de las medias de los pesos entre el inicio del tratamiento y el final del mismo no es debida al azar.

Posteriormente se aplicó el modelo de regresión lineal simple comprobándose que existe una relación lineal directa entre el peso al inicio y al final del tratamiento que puede ser explicada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Peso final RT} = 5,0029 + 0,889 \times \text{Peso inicial}$$

En este caso, el coeficiente de correlación de Pearson es del 95,28% con una p-valor **0,0001***. La recta que representa la ecuación es la que muestra la Figura 28.

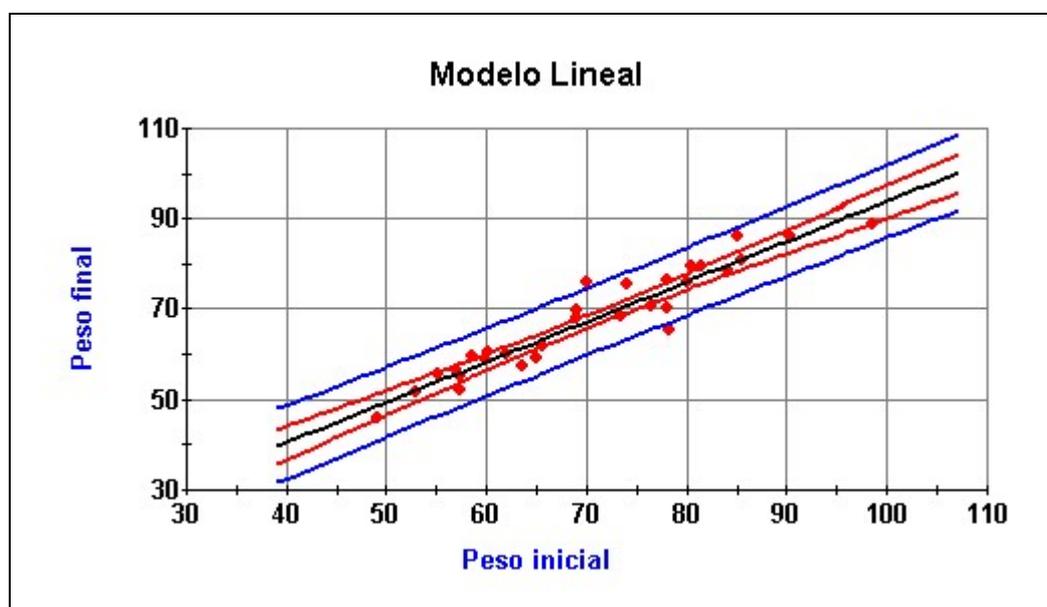


Figura 28. Modelo de regresión lineal simple de la diferencia de las medias de peso al inicio y fin de la radioterapia

Igualmente, el contraste para la diferencia de medias para los pesos habitual y al principio de la radioterapia muestra, al inicio del tratamiento, una disminución de peso media de 2,598 Kg. respecto al habitual. Para este valor el intervalo de confianza al 95% es de $2,598 \pm 1,164$ [1,433 – 3,743]. El estadístico t-*Student* pareados toma el valor de 4,448 con una p-valor de **0,00003***.

Se aplicó el modelo de regresión lineal simple comprobándose que existe una relación lineal directa entre el peso habitual y al inicio del tratamiento que puede ser explicada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Peso inicioRT} = - 4,592 + 1,026 \times \text{Peso habitual}$$

El coeficiente de correlación de Pearson es del 95% con una p - valor **0,0001***. La recta que representa la ecuación es la que muestra la Figura 29.

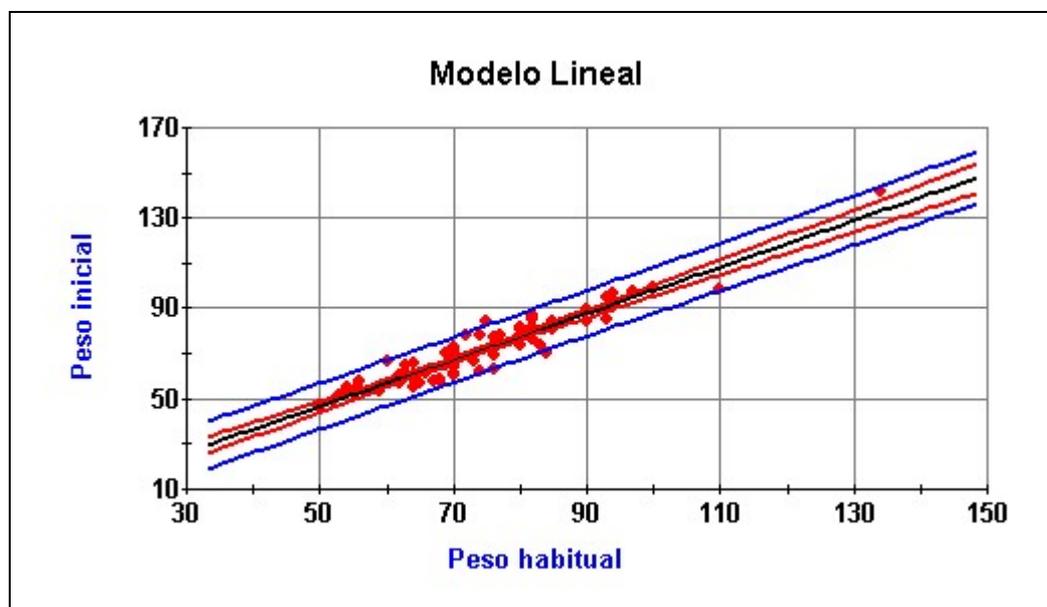


Figura 29. Modelo de regresión lineal simple de la diferencia de las medias de peso habitual y al inicio de la radioterapia

El contraste de medias para los pesos habitual y al final de la radioterapia muestra, que durante todo el estudio, la disminución de peso media fue de 6,75 Kg. (respecto al peso habitual). Para este valor el intervalo de confianza al 95% es de $6,75 \pm 1,755$ [4,995 – 8,505]. El estadístico t - *Student* pareados toma el valor de 7,866 con una p-valor de **<0,001***.

Como anteriormente, aplicando el modelo de regresión lineal simple se comprueba que existe una relación lineal directa entre el peso habitual al final del tratamiento que puede ser explicada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Peso final RT} = 3,638 + 0,86 \times \text{Peso habitual}$$

En este caso el coeficiente de correlación de Pearson es del 92,51% con una p-valor de **0,0001***. La recta que representa la ecuación se muestra en la Figura 30.

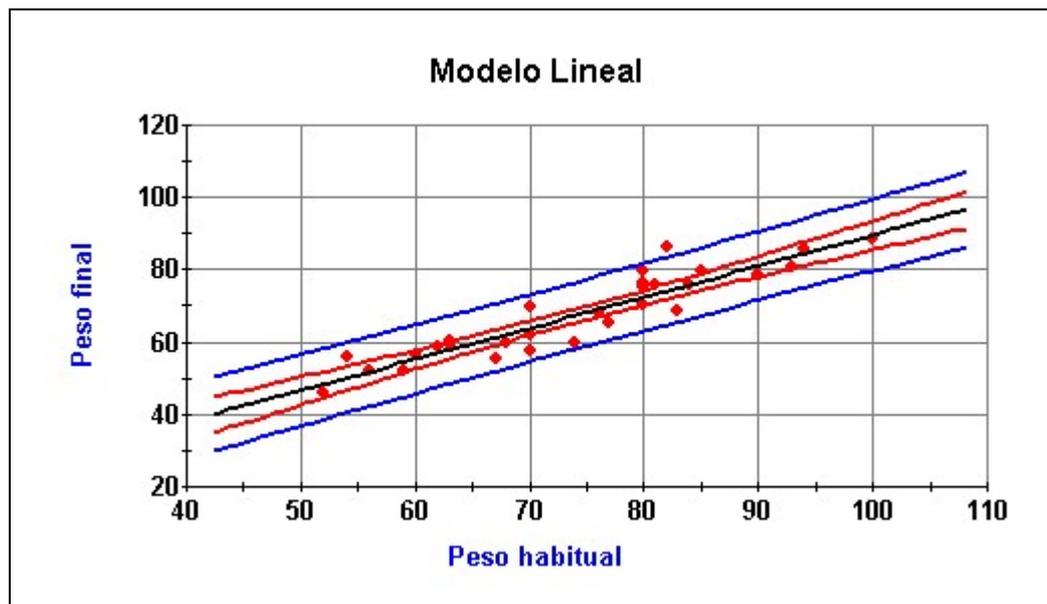


Figura 30. Modelo de regressión lineal simple de la diferencia de las medias de peso habitual y al final de la radioterapia

Estos resultados nos muestran la progresiva pérdida de peso respecto del peso habitual y el p-valor del contraste nos indica que la diferencia de las medias de los pesos no es debida al azar.

- Diferencia de peso al final de la radioterapia

En la recogida de datos de esta variable se incluyó el peso de 12 pacientes que a los que no se les realizaron los test estructurados ni el análisis de sangre, por lo que no están incluidos en las demás variables analizadas.

Los pesos de estos pacientes al final de la radioterapia fueron recogidos en la historia clínica por el personal de enfermería del Servicio.

Los resultados del análisis descriptivo de esta variable muestran que la pérdida de peso media es de 6,247 Kg., y que los datos siguen una distribución normal. El resto de los datos de la distribución se exponen en la Tabla XLV.

ESTADÍSTICO	Diferencia de peso al final de la de la radioterapia (Kg)
N	51
Media	6,247
Mediana	5,5
Moda	8
Media Geométrica	No aplicable
Varianza	22,816
Desviación típica	4,776
E.E. de la Media	0,621
Mínimo	-4,2
Máximo	21,1
Rango	25,3
Cuartil Inferior	2,7
Cuartil Superior	9,8
Rango Intercuartílico	7,1
Asimetría	0,4
Asimetría Estandarizada	1,2
Curtosis	0,389
Curtosis Estandarizada	0,611
Coefficiente de Variación	76,457

Tabla XLV. Estadísticos que muestran la distribución de la diferencia ponderal entre el inicio y el fin de la radioterapia.

Estos datos pueden ser expresados mediante el diagrama de caja que se muestra en la Figura 31.

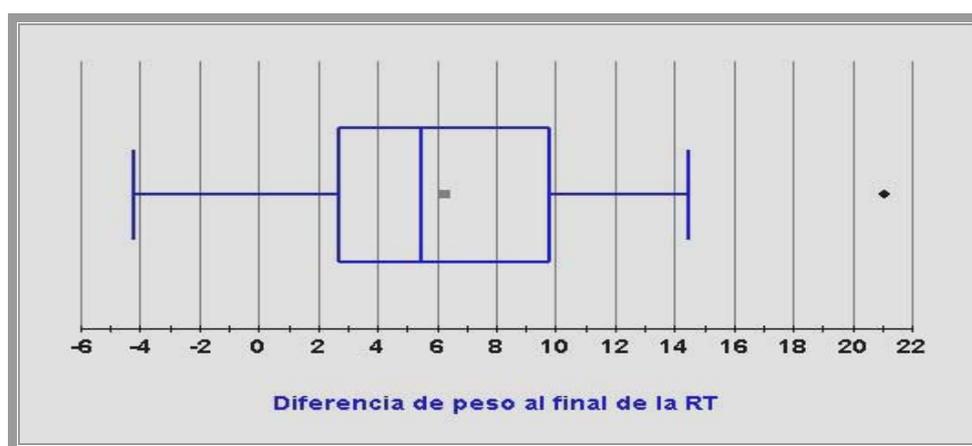


Figura 31. Distribución de la diferencia de peso entre el inicio y el fin de la radioterapia

Para el análisis de esta variable con el estado nutricional se aplicó la prueba estadística para variables cuantitativas con distribución normal, esto es la *t* de *Student*, que nos aporta los resultados de la Tabla XLVI.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	38	13
Medias	8,957	4,2
Desviaciones típicas	4,606	4,571
E.E. de las medias	0,903	1,523
Varianza conjunta	21,141	
E.E. de la diferencia De las medias	1,778	
Grados de libertad	49	
Diferencia de las medias	4,757	
IC al 95% para la diferencia De las medias	4,757 \pm 3,617 [1,139 a 8,375]	
<i>t</i> de Student	2,675	
<i>P</i> - valor	0,011*	

Tabla XLVI. Estadísticos que muestran la relación entre la pérdida de peso durante el tratamiento y el estado nutricional al final del mismo

Observando estos datos, deducimos que también existe una relación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso durante la radioterapia, cuantificada en kilos, y el estado nutricional.

Gráficamente podemos expresarlo con un esquema de cajas (Figura 32):

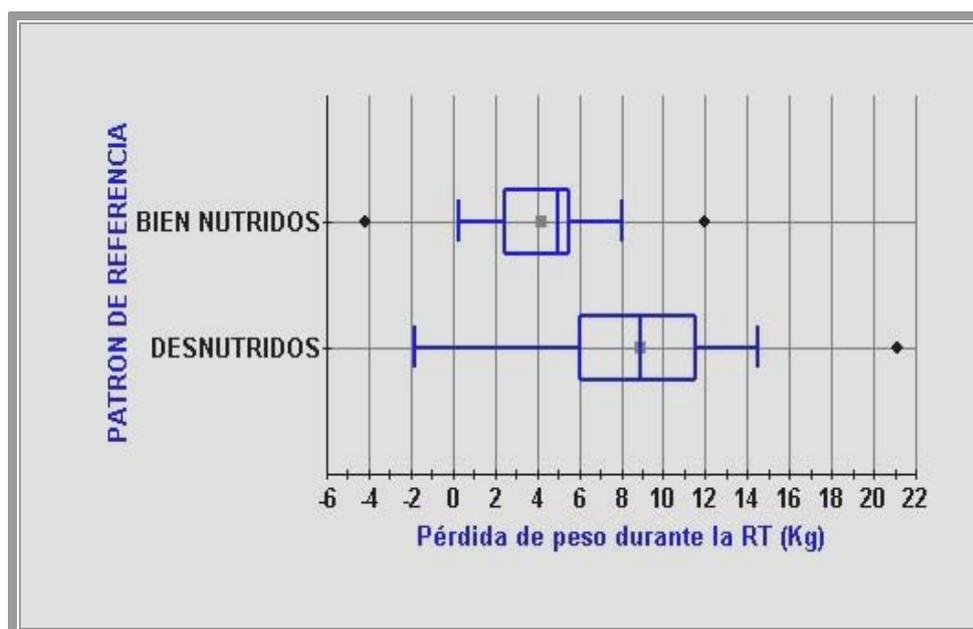


Figura 32. Relación entre el estado nutricional y la pérdida ponderal durante la radioterapia

- %Pérdida de peso respecto al habitual

Si expresamos la pérdida ponderal durante la radioterapia en porcentaje de pérdida de peso y no en kilogramos de peso, como reflejaba la variable anterior, podemos apreciar que los valores son superiores al final de la radioterapia, apuntando a una mayor pérdida ponderal al final del mismo. La media de porcentaje de pérdida de peso oscila de 3,711% al inicio a 7,867% al final del tratamiento.

El resto de los estadísticos que describen estas variables se muestran en la Tabla XLVII.

ESTADÍSTICO	%Pérdida de peso al inicio RT	%Pérdida de peso al final RT
N	72	30
Media	3,711	7,867
Mediana	3,05	8
Moda	-3,1	-3,8
Media Geométrica	No aplicable	No aplicable
Varianza	43,708	38,282
Desviación típica	6,611	6,187
E.E. de la Media	0,779	0,785
Mínimo	-12,7	-5,1
Máximo	17,1	19,2
Rango	29,8	24,3
Cuartil Inferior	-1,2	3,8
Cuartil Superior	8,1	12,2
Rango Intercuartílico	9,3	8,4
Asimetría	0,034	0,074
Asimetría Estandarizada	0,12	0,237
Curtosis	0,806	-0,553
Curtosis Estandarizada	0,531	-0,889
Coefficiente de Variación	178,146	78,641

Tabla XLVII. Estadísticos que muestran el porcentaje de pérdida de peso al inicio y al final de la radioterapia.

El contraste para la diferencia de las medias de estas dos variables es de -3,783 con un intervalo de confianza al 95% de $-3,783 \pm 1,721$ [-5,505 a -2,062]. La prueba estadística t de *Student* pareados es de -4,488 con una p-valor de **0,0001***.

De este resultado se deduce que existe una diferencia entre las medias de las dos variables que no se considera debido al azar. Como era esperable, la media del porcentaje de pérdida de peso es mayor al final del tratamiento

▪ %Pérdida de peso durante la radioterapia

Como se explicó en material y método se obtuvo de la historia clínica el porcentaje de pérdida de peso de 111 pacientes, aunque el resto de las variables sólo pudieron ser recogidas en 39 de ellos, a los cuales se les aplicaron tanto los test estructurados como el análisis de sangre y el resto del estudio antropométrico.

Los siguientes estadísticos muestran la distribución de la variable porcentaje de pérdida de peso durante el tratamiento radioterápico (Tabla XLVIII).

ESTADÍSTICO	%Pérdida de peso durante la radioterapia
N	111
Media	5,582
Mediana	5,9
Moda	11,4
Media Geométrica	No aplicable
Varianza	44,432
Desviación típica	6,665
E.E. de la Media	0,635
Mínimo	-12,7
Máximo	18,9
Rango	31,6
Cuartil Inferior	0,6
Cuartil Superior	10,5
Rango Intercuartílico	9,9
Asimetría	-0,233
Asimetría Estandarizada	-1,001
Curtosis	-0,345
Curtosis Estandarizada	-0,74
Coefficiente de Variación	119,4

Tabla XLVIII. Estadísticos que muestran la distribución del porcentaje de pérdida de peso durante la radioterapia

Para el análisis del porcentaje de la pérdida de peso durante la radioterapia con el estado nutricional se aplicó la prueba estadística para variables cuantitativas con distribución normal, esto es la t de *Student* (Tabla XLIX).

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	2,851	9,382
Desviaciones típicas	5,97	5,688
E.E. de las medias	0,746	0,838
Varianza conjunta	34,273	
E.E. de la diferencia De las medias	1,131	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	-6,531	
IC al 95% para la diferencia De las medias	-6,531 \pm 2,243 [-8,774 a -4,287]	
t de Student	-5,771	
P - valor	0.0008 x 10⁻⁴*	

Tabla XLIX. Estadísticos que muestran la relación entre porcentaje de pérdida de peso durante la RT y el estado nutricional

Estos datos expresados en cajas son los siguientes (Figura 33):

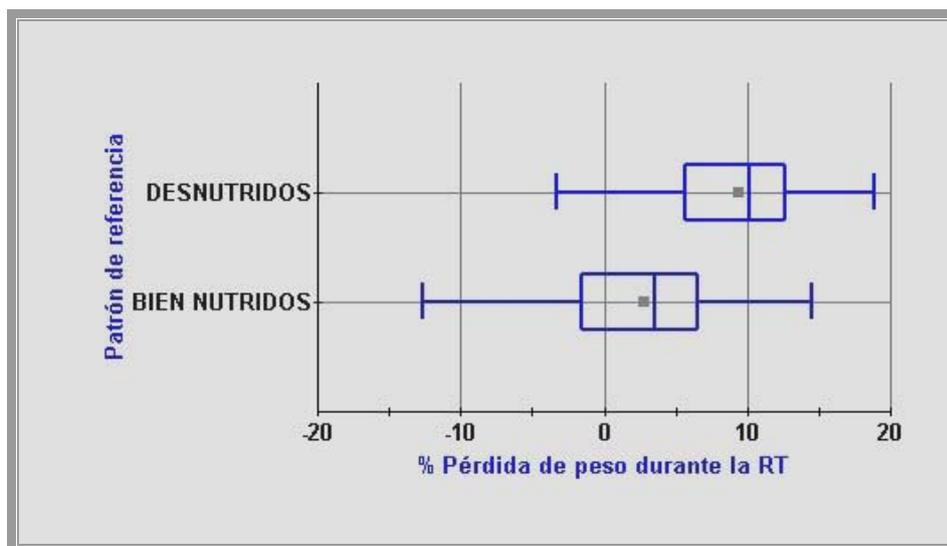


Figura 33. Relación entre el estado nutricional y el porcentaje de pérdida de peso durante la radioterapia

- Pliegue graso tricípital

Los estadísticos que definen la distribución de esta variable se exponen en la Tabla L.

ESTADÍSTICO	Pliegue graso tricípital (mm)
N	111
Media	12,779
Mediana	10
Moda	8
Media Geométrica	10,571
Varianza	69,154
Desviación típica	8,315
E.E. de la Media	0,796
Mínimo	2
Máximo	51
Rango	49
Cuartil Inferior	8
Cuartil Superior	17
Rango Intercuartílico	9
Asimetría	1,65
Asimetría Estandarizada	7,033
Curtosis	3,85
Curtosis Estandarizada	8,206
Coefficiente de Variación	65,07

Tabla L. Estadísticos que muestran la distribución de las medidas del pliegue graso tricípital

Para esta variable, las pruebas de ajuste a la normal nos muestran que los datos no siguen tal distribución normal. Por tanto, para el análisis univariante de esta variable con el estado nutricional se aplicó el estadístico de Mann-Whitney (*Wilcoxon*), obteniéndose los siguientes resultados de la Tabla LI.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
<i>Tamaños muestrales</i>	64	47
<i>Medias</i>	14,406	10,466
<i>Medianas</i>	12	8
<i>Rangos medios</i>	61,585	45,633
<i>U – de Mann-Whitney</i>	2,601	
<i>p- valor de U</i>	0,0093*	

Tabla LI. Relación entre el pliegue graso tricípital (mm) y el estado nutricional

Observando estos datos, deducimos que también existe una relación estadísticamente significativa entre el pliegue graso tricípital y el estado nutricional. Gráficamente podemos expresarlo con el esquema de cajas que se muestra en la Figura 34.

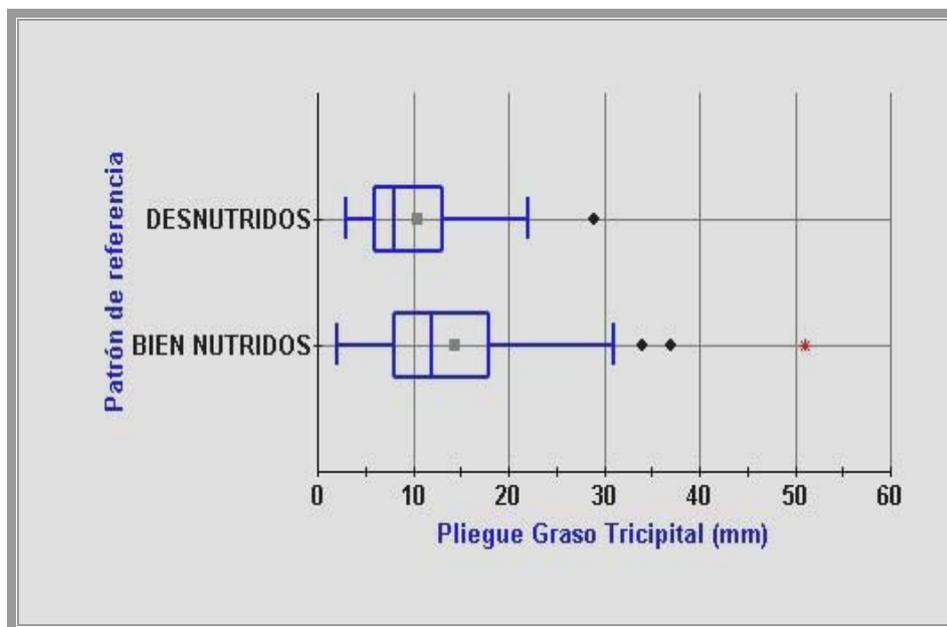


Figura 34. Relación entre el estado nutricional y el pliegue graso tricípital

- Percentil del pliegue graso tricípital

Las medidas del pliegue graso tricípital se compararon con las tablas de Alastrúe¹²⁵ para la edad y sexo obteniéndose el percentil para cada uno de los datos respecto de la población general. A estos datos se les aplicó el estadístico Chi-Cuadrado para ver si existía relación entre los percentiles estandarizados en 6 grupos y el estado nutricional. El resultado fue un Chi-cuadrado de 16,8 con una p-valor de **0,0049***. Esto muestra la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el percentil del pliegue graso tricípital para la población general y el estado nutricional marcado por el patrón de referencia.

La distribución de los datos obtenidos según el estado nutricional fue la que muestra la Tabla LII.

Percentil del Pliegue Graso Tricipital	$< P_5$	$P_5 - P_{10}$	$P_{10} - P_{50}$	$P_{50} - P_{90}$	$P_{90} - P_{95}$	$> P_{95}$	TOTAL
BIEN NUTRIDOS	9,38%	1,56%	42,19%	32,81%	4,69%	9,38%	100%
DESNUTRIDOS	15,56%	20%	42,22%	13,33%	0%	8,89%	100%

Tabla LII. Distribución por percentiles del pliegue graso tricipital según el estado nutricional

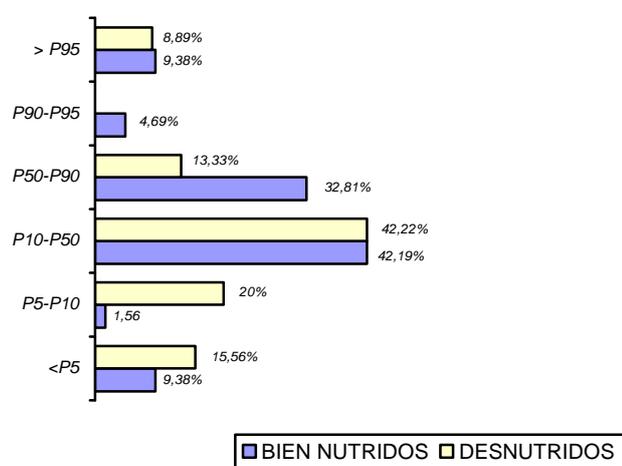


Figura 35. Distribución por percentiles del pliegue graso tricipital según el estado nutricional

- Circunferencia muscular del brazo

Los estadísticos que definen la distribución de esta variable se exponen en la Tabla LIII.

ESTADÍSTICO	Circunferencia muscular del brazo
N	111
Media	23,78
Mediana	24,116
Moda	24,488
Media Geométrica	23,636
Varianza	7,02
Desviación típica	2,649
E.E. de la Media	0,253
Mínimo	19,092
Máximo	31,65
Rango	12,558
Cuartil Inferior	21,744
Cuartil Superior	25,348
Rango Intercuartílico	3,604
Asimetría	0,4
Asimetría Estandarizada	1,706
Curtosis	-0,011
Curtosis Estandarizada	-0,023
Coefficiente de Variación	11,141

Tabla LIII. Estadísticos que muestran la distribución de la circunferencia muscular del brazo

En el ajuste de los datos, se comprueba que la variable sigue una distribución normal, por lo que se aplica la prueba t de *Student* para buscar la relación entre la circunferencia muscular del brazo y el estado nutricional, obteniéndose una t de *Student* de -1,553 con una p-valor de **0,123**. Con estos datos no se puede concluir que exista una relación estadísticamente significativa con el estado nutricional.

- Percentil de la circunferencia muscular del brazo

Las medidas de la circunferencia muscular del brazo se obtuvieron mediante la relación existente entre ésta y las variables del pliegue graso tricípital y el perímetro braquial, comentados anteriormente.

Los resultados de esta variable se compararon con las tablas de Alastrúe¹²⁵ para la edad y sexo obteniéndose el percentil para cada uno de los datos respecto de la población general. A estos datos se les aplicó el estadístico Chi-Cuadrado buscando una relación entre los percentiles estandarizados en 6 grupos y el estado nutricional. El resultado fue un Chi-cuadrado de 7,558 con una p-valor de **0,182**, por lo que no puede concluirse que exista una relación estadísticamente significativa entre los percentiles de la circunferencia muscular del brazo, respecto de la población normal, y el estado nutricional.

4.1.3. VARIABLES ANALÍTICAS

- Albúmina

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los estadísticos de la Tabla LIV.

ESTADÍSTICO	VARIABLE: ALBÚMINA
N	111
Media	4,199
Mediana	4,23
Moda	3,96
Media Geométrica	4,18
Varianza	0,149
Desviación típica	0,386
E.E. de la Media	0,036
Mínimo	2,63
Máximo	5,02
Rango	2,39
Cuartil Inferior	4,01
Cuartil Superior	4,47
Rango Intercuartílico	0,46
Asimetría	-0,906
Asimetría Estandarizada	-3,935
Curtosis	1,837
Curtosis Estandarizada	3,987
Coefficiente de Variación	9,195

Tabla LIV. Estadísticos que muestran distribución de frecuencias de la variable albúmina

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre la albúmina, expresada en miligramos/decilitro, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos se exponen en la Tabla LV.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	4,3	4,056
Desviaciones típicas	0,288	0,461
E.E. de las medias	0,036	0,067
Varianza conjunta	0,137	
E.E. de la diferencia De las medias	0,071	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	0,244	
IC al 95% para la diferencia De las medias	0,244 \pm 0,141 [0,102 – 0,385]	
T de Student	3,421	
P - valor	0.0009*	

Tabla LV. Relación entre la albúmina y el estado nutricional

Los valores medios de albúmina fueron inferiores en los pacientes con desnutrición, aunque estos valores oscilaron dentro del rango de la normalidad para el 94,64% de los casos.

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable albúmina (Figura 36).

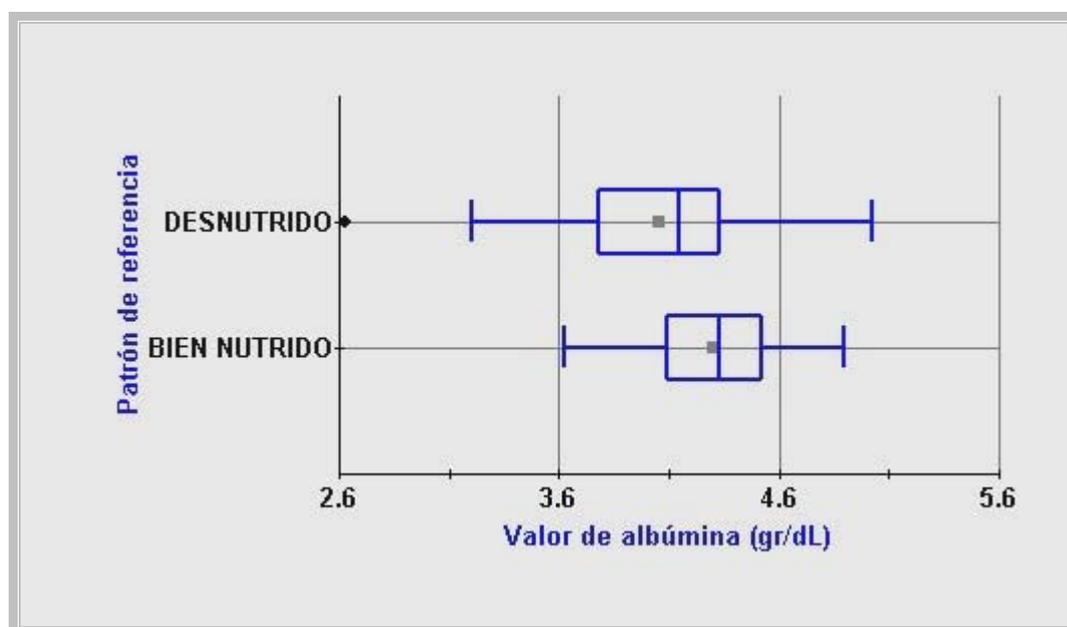


Figura 36. Relación entre el estado nutricional y el valor de albúmina plasmática (gr/dL)

Si analizamos la relación entre los valores de albúmina y el porcentaje de pérdida de peso (analizados en el mismo momento), vemos que ésta, puede definirse mediante la

ecuación de una recta. Aplicamos la regresión lineal simple, obteniendo los resultados que se muestran en la Figura 37.

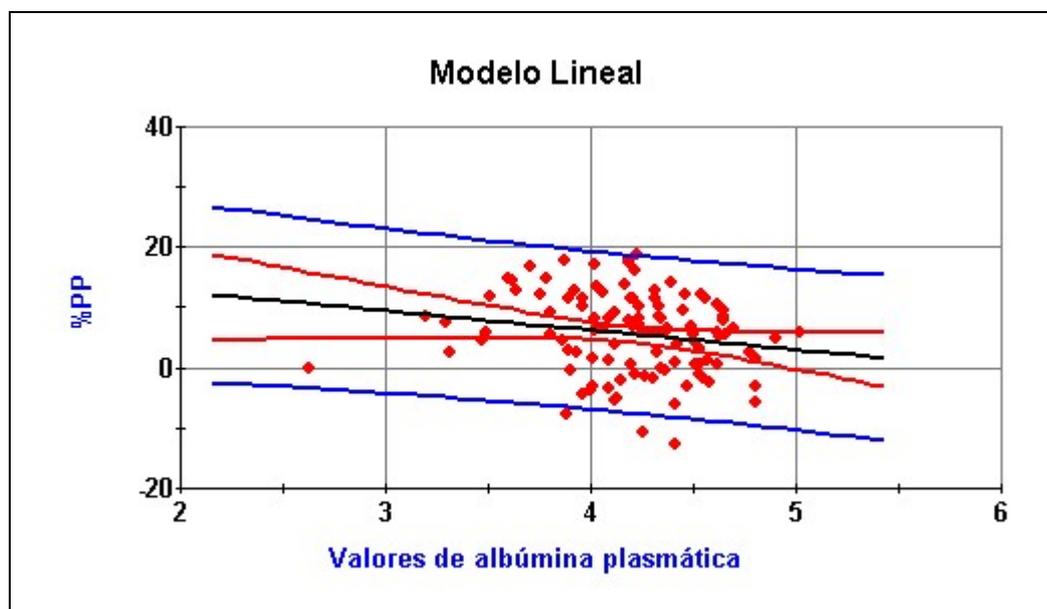


Figura 37. Modelo de regresión lineal simple entre el porcentaje de pérdida de peso

Esta recta sigue la siguiente ecuación:

$$\%PP = 19,106 - 3,217 \times \text{Albúmina (gr/dL)}$$

El coeficiente de correlación de Pearson es -0,186 con un p-valor de **0,05**, por lo que se puede afirmar que estas dos variables tienen una relación lineal.

- Puntuación de albúmina

La depleción de la variable albúmina fue estratificada según la puntuación descrita en el apartado material y método (

Tabla XXVII). Las frecuencias de la distribución de esta variable fueron las que se exponen en la Figura 38.

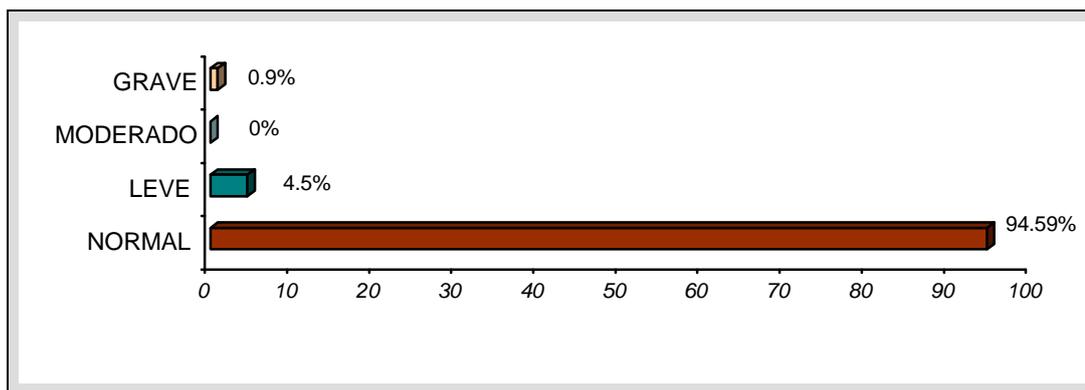


Figura 38. Frecuencias del grado de depleción de la variable albúmina.

A cada grupo se le otorgó una puntuación, y esos grupos se analizaron desde el punto de vista descriptivo como variable cualitativa mediante el estadístico Chi-cuadrado. Los resultados fueron los que se muestran en la Figura 39.

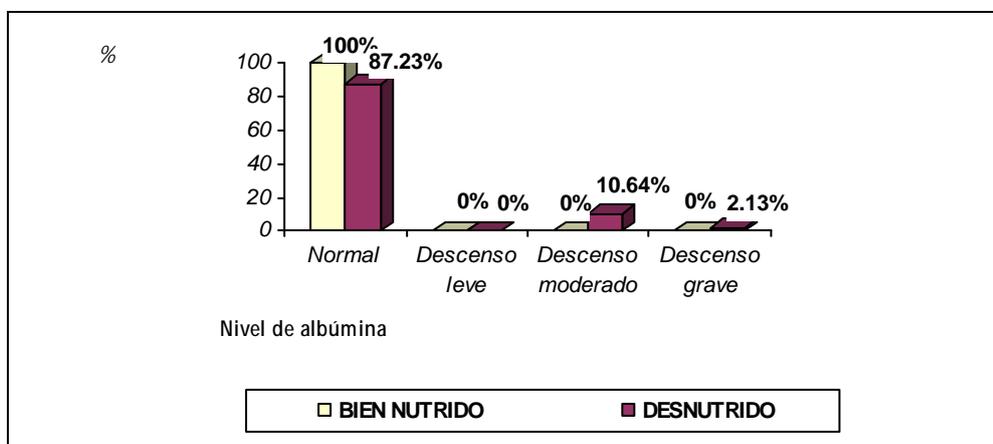


Figura 39. Relación entre el estado nutricional y el nivel de albúmina.

Todos los pacientes bien nutridos obtuvieron valores normales de albúmina, pero sólo en el 12,77% de los malnutridos el nivel de albúmina fue inferior al normal.

- Colesterol

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los estadísticos que se muestran en la Tabla LVI.

ESTADÍSTICO	VARIABLE: COLESTEROL
N	111
Media	195,973
Mediana	195
Moda	150
Media Geométrica	191,766
Varianza	1623,633
Desviación típica	40,294
E.E. de la Media	3,79
Mínimo	100
Máximo	318

Rango	218
Cuartil Inferior	163
Cuartil Superior	225
Rango Intercuartílico	62
Asimetría	0,151
Asimetría Estandarizada	0,656
Curtosis	-0,29
Curtosis Estandarizada	-0,6292
Coefficiente de Variación	20,561

Tabla LVI. Estadísticos de la distribución de la variable colesterol total

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el colesterol total en plasma, expresada en miligramos/decilitro, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla LVII.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
<i>Tamaños muestrales</i>	64	47
<i>Medias</i>	207,578	178,702
<i>Desviaciones típicas</i>	38,521	37,081
<i>E.E. de las medias</i>	4,815	5,408
<i>Varianza conjunta</i>	1437,976	
<i>E.E. de la diferencia de las medias</i>	7,284	
<i>Grados de libertad</i>	109	
<i>Diferencia de las medias</i>	28,876	
<i>IC al 95% para la diferencia de las medias</i>	28,876 \pm 14,437 [14,438 - 43,323]	
<i>T de Student</i>	3,964	
<i>P - valor</i>	0.0001*	

Tabla LVII. Relación entre los valores de colesterol total y el estado nutricional.

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable colesterol total (Figura 40).

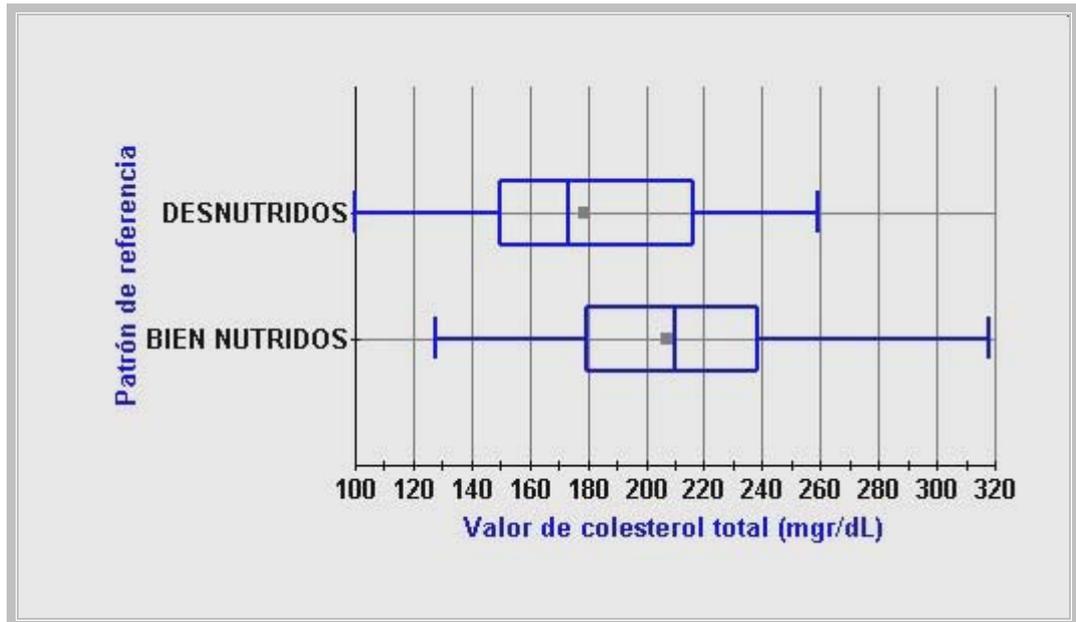


Figura 40. Representación de la relación entre el estado nutricional y el valor de colesterol total (mgr/dL)

Si analizamos la relación entre los valores de colesterol total y el porcentaje de pérdida de peso, vemos que ésta, puede definirse mediante la ecuación de una recta. Aplicamos la regresión lineal simple, obteniendo los siguientes resultados siguientes (Figura 41):

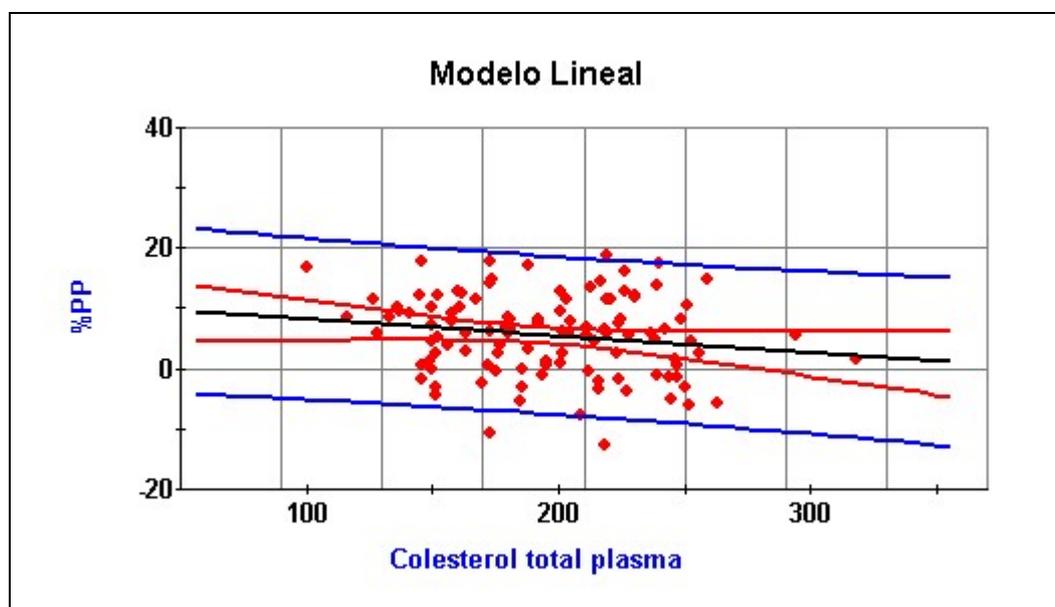


Figura 41. Modelo lineal simple que representa la relación entre el porcentaje de pérdida de peso y el colesterol total en plasma (mgr/dL)

Esta recta sigue la siguiente ecuación:

$$\%PP = -0,086 + 1054,17/\text{Colesterol total (mgr/dL)}$$

Su coeficiente de correlación de Pearson es 0,18 con una p-valor de **0,048***.

- Puntuación de colesterol total

La variable colesterol fue estratificada según la puntuación descrita en el apartado material y método (Tabla XXIX). Las frecuencias de la distribución de esta variable fueron las que se muestran en la Figura 42.

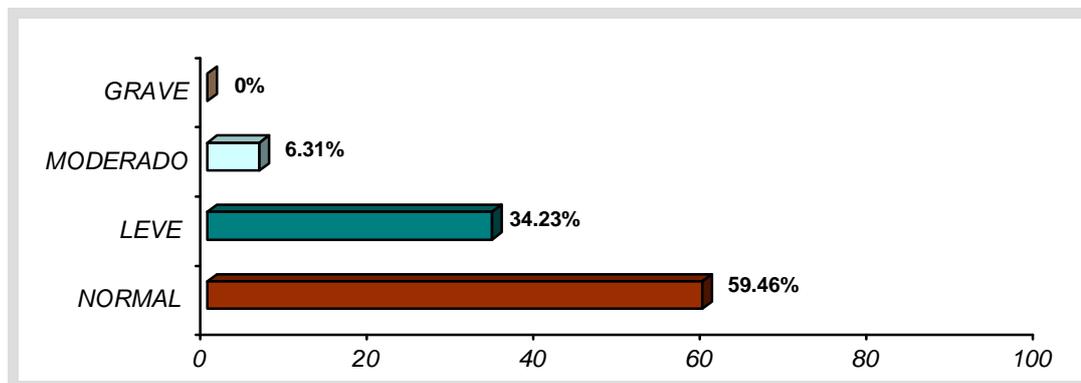


Figura 42. Frecuencias del grado de depleción de la variable colesterol.

A cada grupo se le otorgó una puntuación, y esos grupos se analizaron desde el punto de vista descriptivo como variable cualitativa mediante el estadístico Chi-cuadrado. Los resultados fueron los que se muestran en la Figura 43.

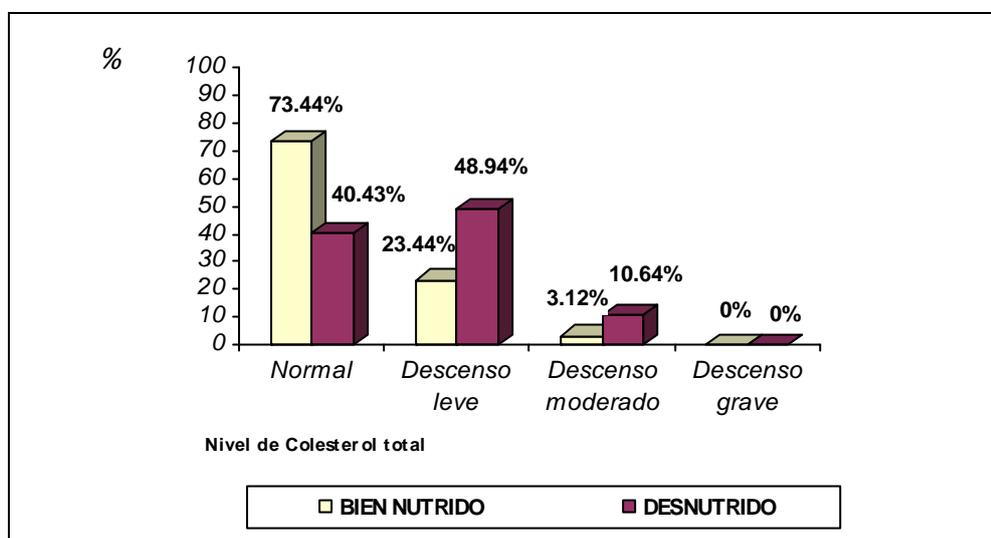


Figura 43. Relación entre el estado nutricional y el nivel de albúmina

El 73,44% de los pacientes bien nutridos no presentó alteración en los niveles plasmáticos de colesterol total y en un 59,57% de los desnutridos los niveles estaban anormalmente descendidos.

- Prealbúmina

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los estadísticos que se muestran en la Tabla LVIII.

ESTADÍSTICO	VARIABLE: PREALBÚMINA
N	111
Media	23,092
Mediana	22,9
Moda	23,5
Media Geométrica	22,315
Varianza	35,905
Desviación típica	5,992
E.E. de la Media	0,563
Mínimo	10,4
Máximo	40,3
Rango	29,9
Cuartil Inferior	18,4
Cuartil Superior	27
Rango Intercuartílico	8,6
Asimetría	0,439
Asimetría Estandarizada	1,907
Curtosis	0,309
Curtosis Estandarizada	0,672
Coefficiente de Variación	25,948

Tabla LVIII. Distribución de frecuencias de la variable prealbúmina

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre la prealbúmina en plasma, expresada en miligramos/decilitro, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba *t* de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal (Tabla LIX).

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
<i>Tamaños muestrales</i>	64	47
<i>Medias</i>	25,468	19,885
<i>Desviaciones típicas</i>	5,651	4,992
<i>E.E. de las medias</i>	0,706	0,728
<i>Varianza conjunta</i>	28,979	
<i>E.E. de la diferencia De las medias</i>	1,034	
<i>Grados de libertad</i>	109	
<i>Diferencia de las medias</i>	5,583	
<i>IC al 95% para la diferencia De las medias</i>	5,583 ± 2,049 [3,534 – 7,633]	
<i>T de Student</i>	5,399	
<i>P - valor</i>	0,0004 x 10 ⁻³ *	

Tabla LIX. Relación entre la prealbúmina y el estado nutricional

Mostramos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable prealbúmina (Figura 44).

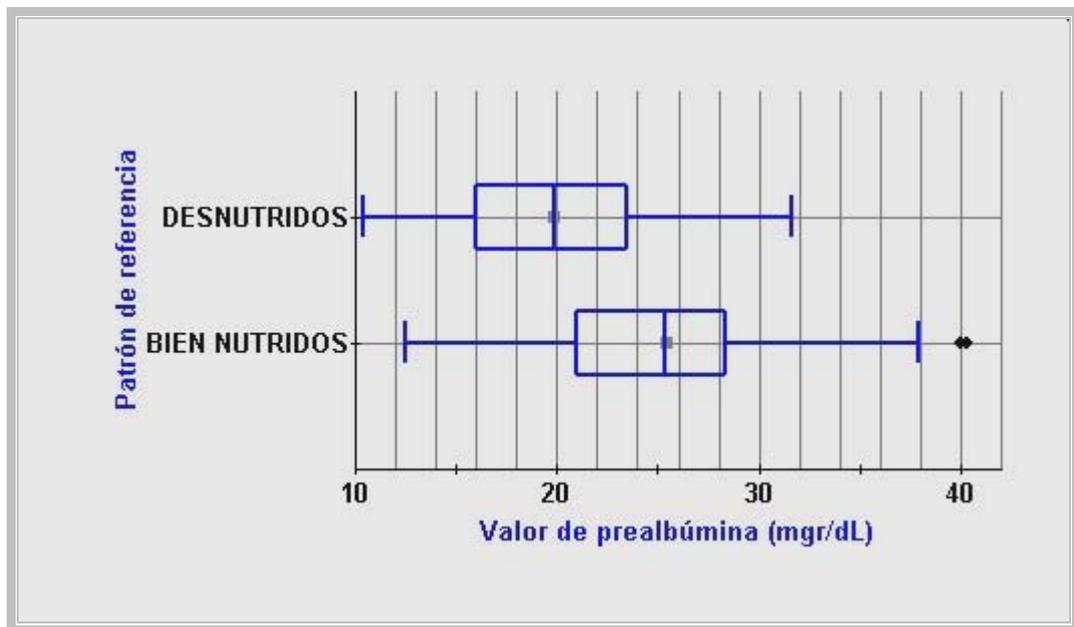


Figura 44. Representación de la relación del estado nutricional con el valor de prealbúmina (mgr/dL)

Analizando la relación entre los valores de prealbúmina y el porcentaje de pérdida de peso, vemos que ésta, puede definirse mediante la ecuación de una recta. Aplicamos la regresión lineal simple, obteniendo los siguientes resultados (Figura 45):

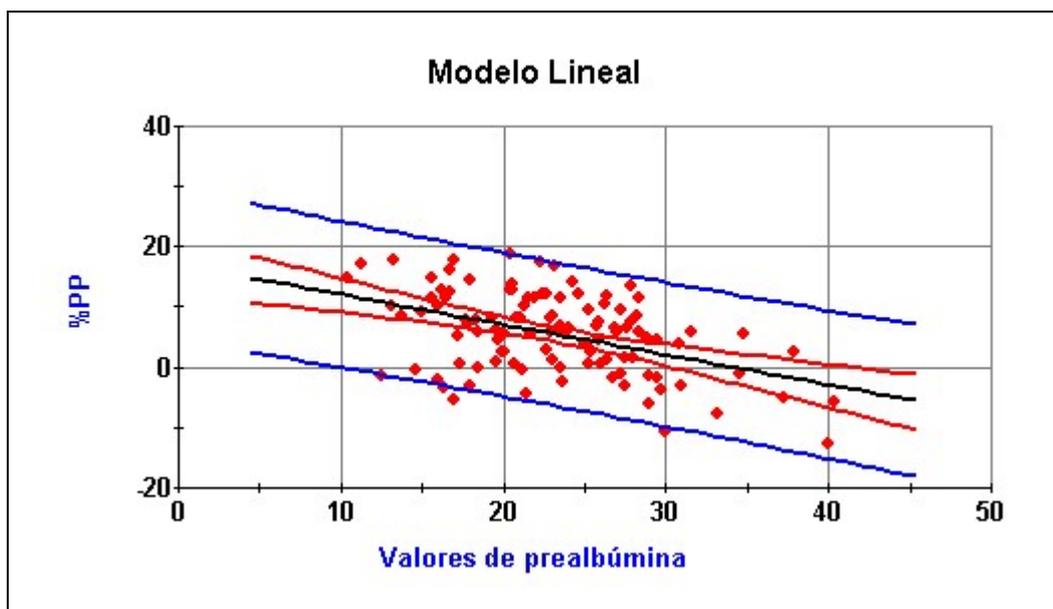


Figura 45. Modelo de regresión lineal simple que relaciona el porcentaje de pérdida de peso con el valor de prealbúmina plasmática (mgr/dL)

Esta recta sigue la siguiente ecuación:

$$\%PP = 17,124 - 0,499 \times \text{Prealbúmina (mgr/dL)}$$

El coeficiente de correlación de Pearson es -0,454 con un p-valor de **0,0001***, con elevada significación estadística, por lo que se puede afirmar que estas dos variables tienen una relación lineal.

- Puntuación de prealbúmina

La variable prealbúmina fue estratificada según la puntuación descrita en la Tabla XXVIII del apartado material y método. Las frecuencias de la distribución de esta variable son expuestas en la figura 46.

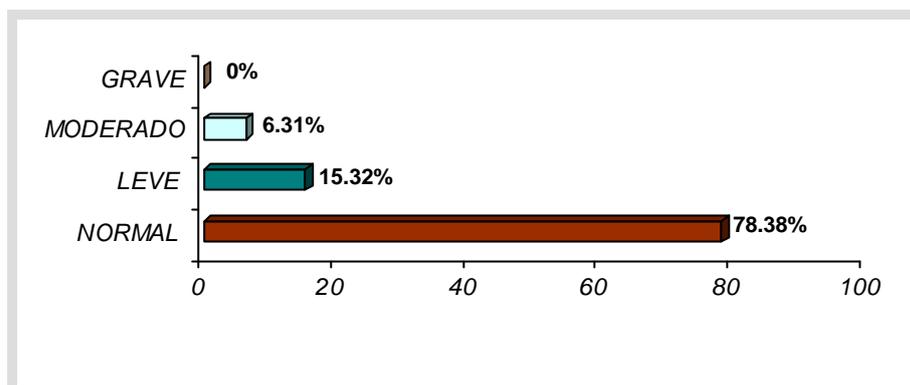


Figura 46. Distribución del grado de depleción de prealbúmina

A cada grupo se le otorgó una puntuación, y esos grupos se analizaron desde el punto de vista descriptivo como variable cualitativa frente al estado nutricional. Se utilizó el estadístico Chi-cuadrado. Los resultados fueron los que se muestran a continuación (Figura 47):

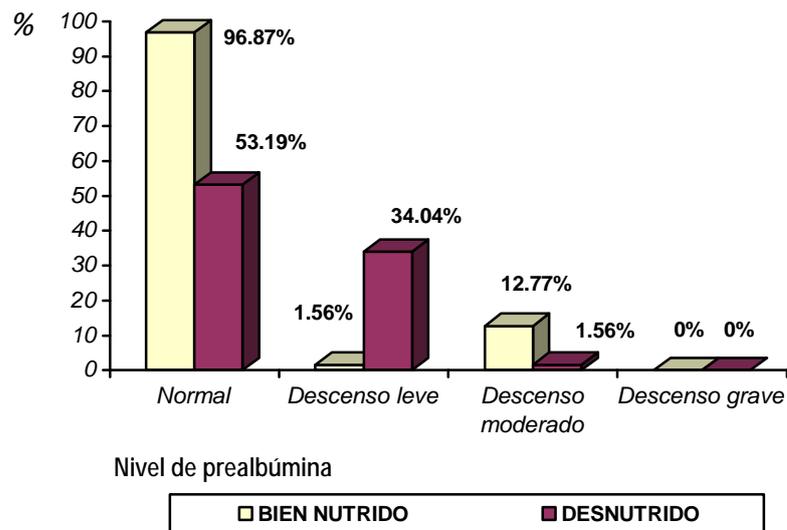


Figura 47. Relación entre el estado nutricional y el grado de deleción de prealbúmina

El 96,87% de los pacientes bien nutridos presentaron niveles normales de prealbúmina, pero en los desnutridos, el 53,19% de los casos tampoco presentaban anormalidad.

- Linfocitos

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los siguientes estadísticos (Tabla LX):

ESTADÍSTICO	VARIABLE: LINFOCITOS
N	111
Media	1339,292
Mediana	1300
Moda	300
Media Geométrica	1014,036
Varianza	714.197,708
Desviación típica	845,102
E.E. de la Media	79,5
Mínimo	100
Máximo	3.500
Rango	3.400
Cuartil Inferior	500
Cuartil Superior	1.900
Rango Intercuartílico	1.400
Asimetría	0,38
Asimetría Estandarizada	1,653
Curtosis	-0,604
Curtosis Estandarizada	-1,31
Coefficiente de Variación	63,1

Tabla LX. Distribución de la variable linfocitos totales

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el número de linfocitos, expresada en células/mm³, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de Student para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos son los que se muestran en la Tabla LXI.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	1599,531	980,212
Desviaciones típicas	783,535	817,853
E.E. de las medias	97,942	119,296
Varianza conjunta	637120,952	
E.E. de la diferencia De las medias	153,332	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	619,318	
IC al 95% para la diferencia De las medias	619,318 ± 303,9 [315,417 – 923,219]	
T de Student	4,039	
P - valor	0,0001*	

Tabla LXI. Relación entre el estado nutricional y el número de linfocitos totales

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable número de linfocitos (Figura 48).

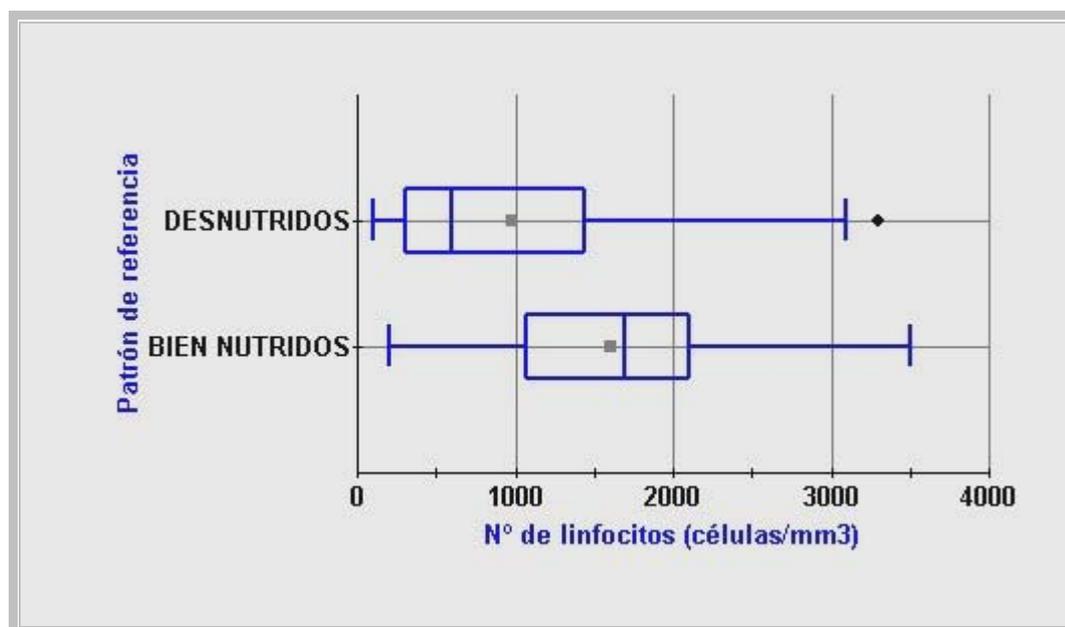


Figura 48. Representación de la relación del estado nutricional con el número de linfocitos

Si analizamos la relación entre el número de linfocitos totales y el porcentaje de pérdida de peso, vemos que ésta, puede definirse mediante la ecuación de una recta. Aplicamos la regresión lineal simple (Figura 49), obteniendo como resultado la siguiente ecuación:

$$\%PP = 8,382 - 0,002 \times N^{\circ} \text{ de linfocitos (cels/mL)}$$

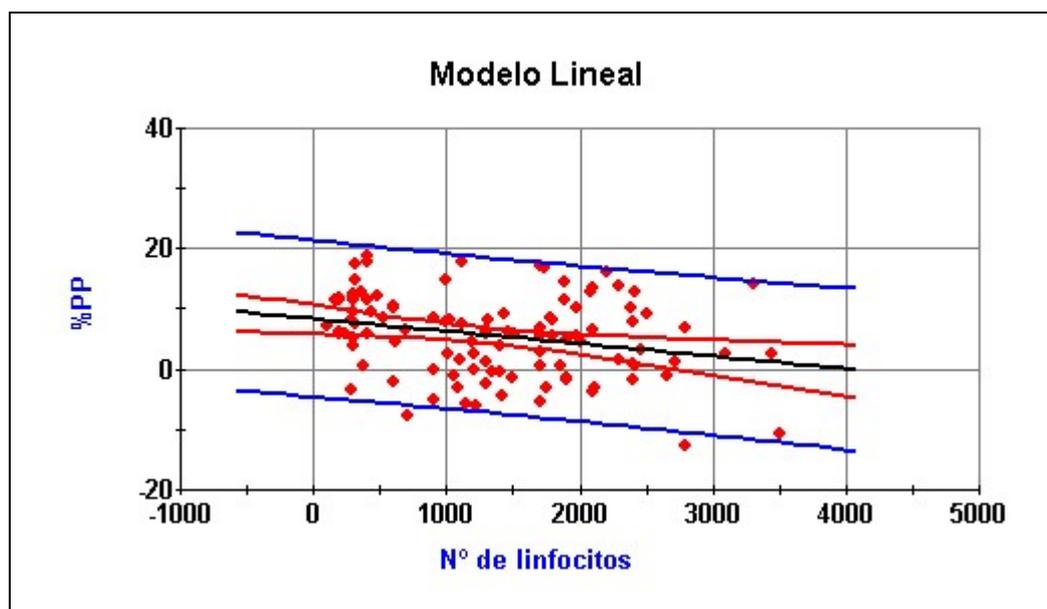


Figura 49. Modelo lineal simple de la relación entre porcentaje de pérdida de peso y número de linfocitos

El coeficiente de correlación de Pearson es $-0,266$ con una p -valor de **0,005***, por lo que se puede afirmar que estas dos variables tienen una relación lineal.

Como puede apreciarse, a mayor porcentaje de pérdida de peso, la determinación analítica muestra menor número de linfocitos.

- Puntuación de linfocitos

La variable número de linfocitos fue estratificada según la puntuación descrita en el apartado material y método (Tabla XXXI). Las frecuencias de la distribución de esta variable se muestran en la Figura 50.

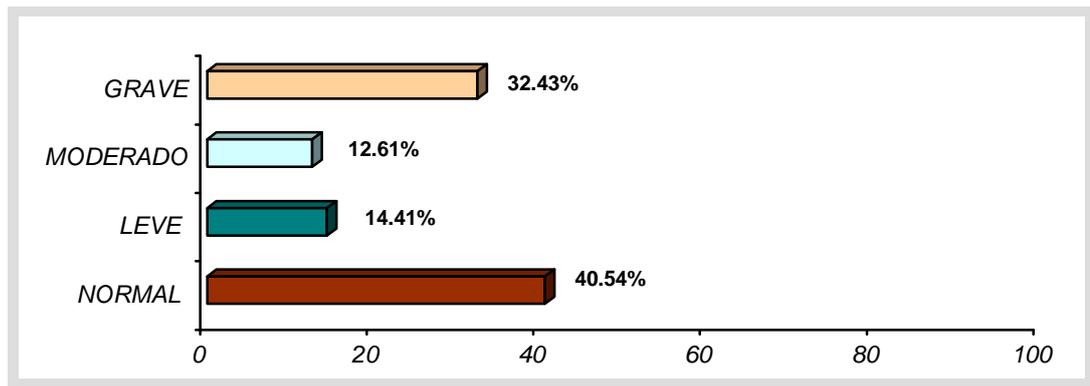


Figura 50. Distribución de la variable linfocitos totales según su grado de depleción

A cada grupo se le otorgó una puntuación, y esos grupos se analizaron desde el punto de vista descriptivo como variable cualitativa mediante el estadístico Chi-cuadrado. Los resultados fueron los que se muestran a continuación (Figura 51):

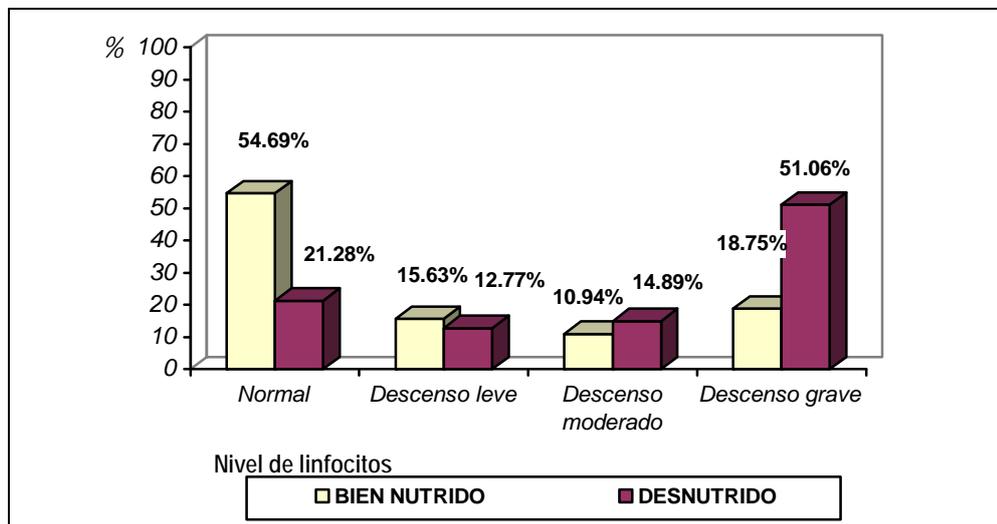


Figura 51. Relación entre el estado nutricional y la depleción de linfocitos totales

Aproximadamente la mitad de los bien nutridos presentaba valores normales de linfocitos, sin embargo, entre los desnutridos, los valores por debajo de la normalidad de esta serie hemática fue del 78,72%. Más del 50% de los pacientes desnutridos presentaba un descenso grave.

Estratificando los pacientes que recibieron quimioterapia neadyuvante o concomitante a la radioterapia no se pudo establecer una relación estadísticamente significativa con el nivel de linfocitos ($p=0,142$).

- Transferrina

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los siguientes estadísticos (Tabla LXII):

ESTADÍSTICO	VARIABLE: TRANSFERRINA
N	111
Media	228,637
Mediana	224
Moda	208
Media Geométrica	225.241
Varianza	1.606,894
Desviación típica	40,086
E.E. de la Media	3,771
Mínimo	145
Máximo	337
Rango	192
Cuartil Inferior	200
Cuartil Superior	256
Rango Intercuartílico	56
Asimetría	0,465
Asimetría Estandarizada	2,021
Curtosis	-0,391
Curtosis Estandarizada	-0,849
Coefficiente de Variación	17,532

Tabla LXII. Distribución de frecuencias de la variable transferrina

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el valor de transferrina, expresada en mgr/dL, y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla LXIII.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	237,968	216,361
Desviaciones típicas	41,744	35,268
E.E. de las medias	5,218	5,144
Varianza conjunta	1532,099	
E.E. de la diferencia De las medias	7,519	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	21,607	
IC al 95% para la diferencia De las medias	21,607 ± 14,902 [6,704 – 36,509]	
T de Student	2,873	
P - valor	0,004*	

Tabla LXIII. Relación entre el estado nutricional y la variable transferrina.

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable valor de transferrina (Figura 52).

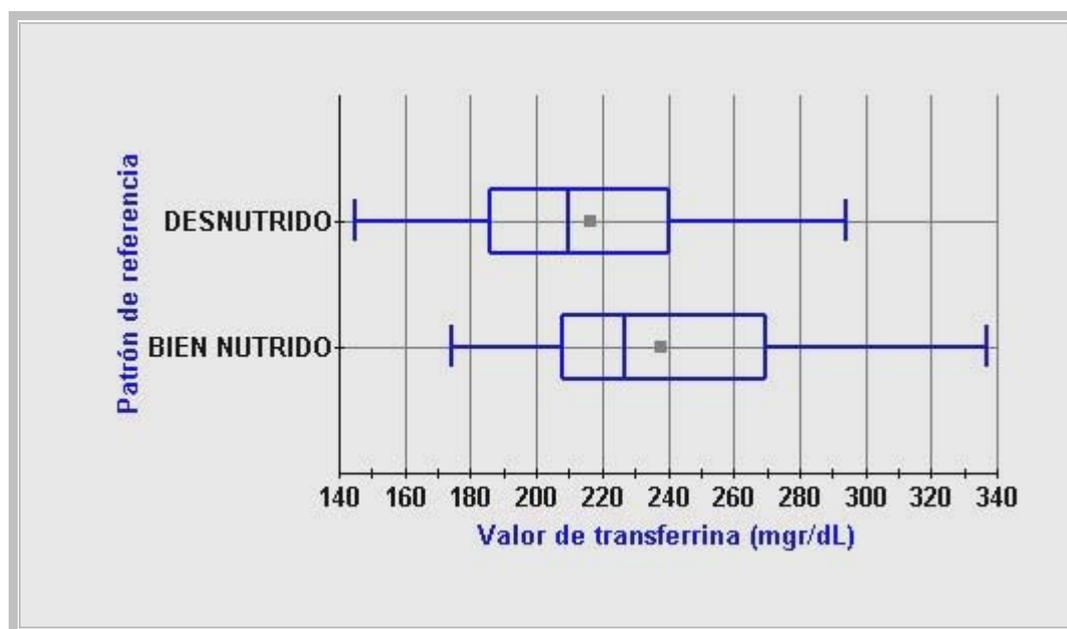


Figura 52. Representación de la relación entre el estado nutricional y el valor de transferrina (mgr/dL)

Si analizamos la relación entre los valores de transferrina plasmática y el porcentaje de pérdida de peso, vemos que ésta, puede definirse mediante la ecuación de una recta. Aplicamos la regresión lineal simple, obteniendo los siguientes resultados (Figura 53):

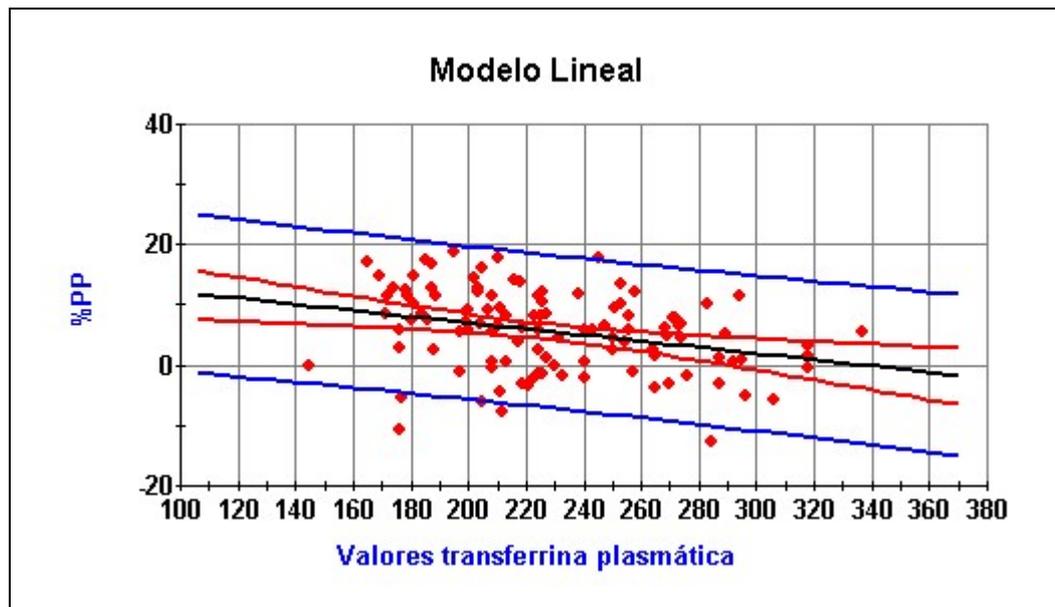


Figura 53. Modelo lineal simple de la relación entre el porcentaje de pérdida de peso y el valor de transferrina plasmática

Esta recta sigue la siguiente ecuación:

$$\%PP = 17,279 - 0,051 \times \text{valor de transferrina (mgr/dL)}$$

El coeficiente de correlación de Pearson es -0,309 con una p-valor de **0,001***, por lo que se puede afirmar que estas dos variables tienen una relación lineal.

Como puede apreciarse, a mayor porcentaje de pérdida de peso, la determinación analítica muestra menor valor de transferrina plasmática.

- Puntuación de transferrina

La variable valor de transferrina fue estratificada según la puntuación descrita en el apartado material y método. Las frecuencias de la distribución de esta variable fueron las de la Figura 54.

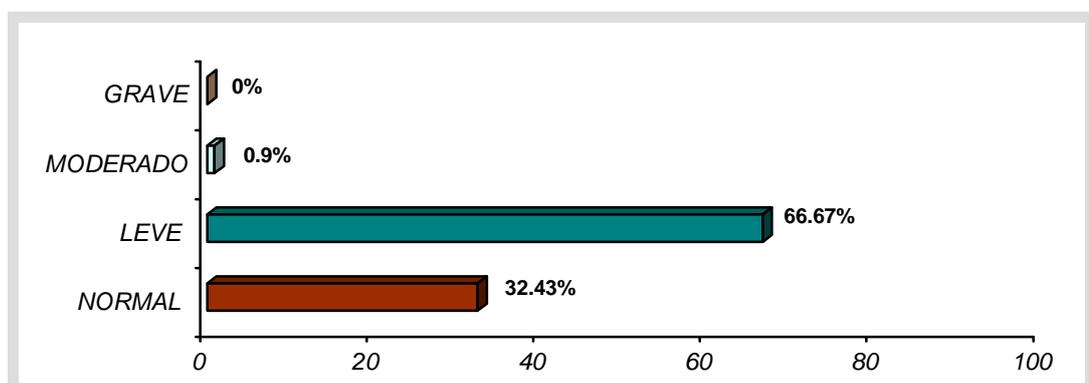


Figura 54. Distribución de la variable transferrina según su grado de depleción

A cada grupo se le otorgó una puntuación, y esos grupos se analizaron desde el punto de vista descriptivo como variable cualitativa mediante el estadístico Chi-cuadrado que mostró un valor de 5,69 con una p-valor de 0,058. Los resultados fueron los que se muestran a en la Figura 55.

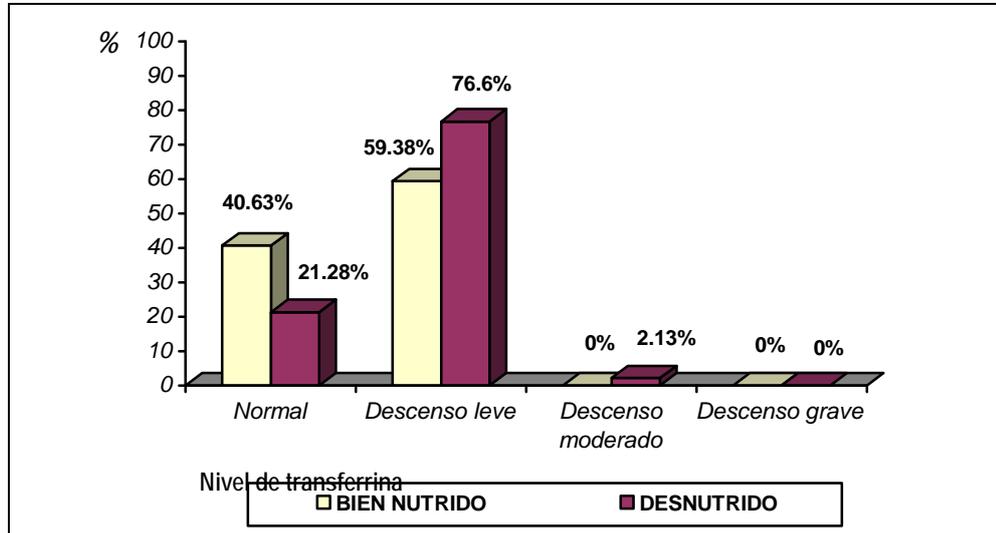


Figura 55. Relación entre el estado nutricional y la depleción de transferrina

La mayoría de los pacientes presentaban un descenso leve del nivel de transferrina, siendo éste mayor entre los desnutridos.

Los resultados así agrupados no alcanzaron la significación estadística, sin embargo, si los agrupamos por según el nivel normal o anormal de transferrina en plasma alcanzamos un valor de Chi cuadrado de 4,63 con una p-valor de 0,031. Estos resultados se muestran en la Figura 56.

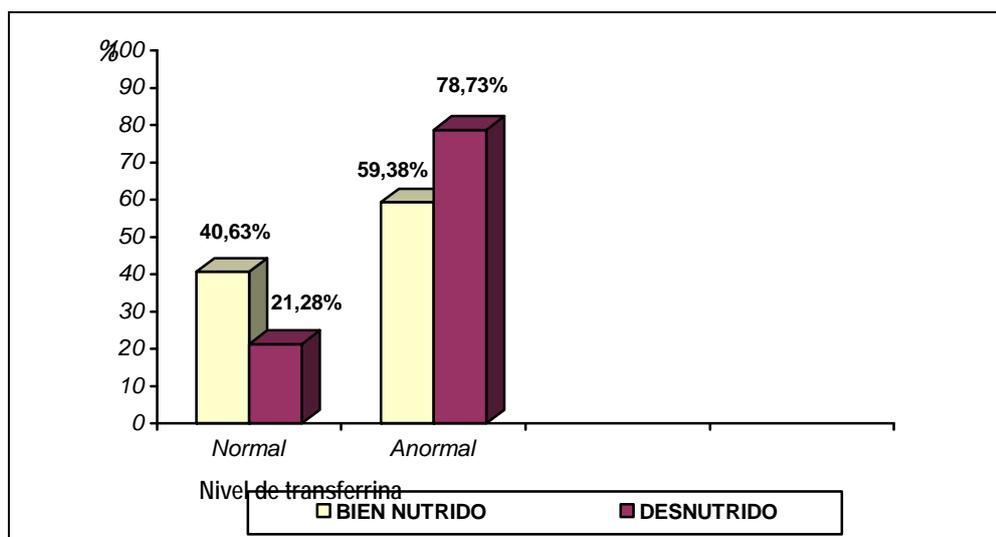


Figura 56. Relación del estado nutricional con el nivel patológico o normal de transferrina

4.1.4. VARIABLES REFERIDAS

- Anorexia

La variable anorexia se codificó como cualitativa. Las frecuencias de la distribución son las siguientes (Figura 57):

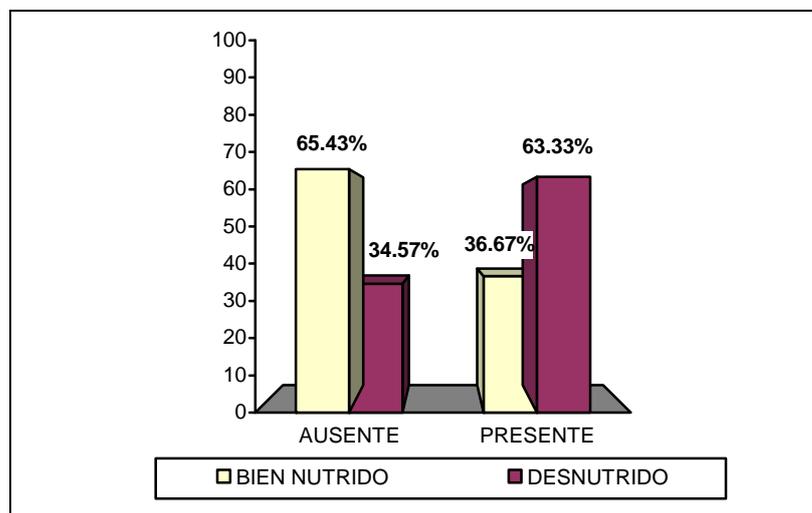


Figura 57. Relación de la variable anorexia con el estado nutricional

De la gráfica se deduce que la anorexia estuvo presente en el 63,33% de los desnutridos y sólo en el 36,67% de los de los bien nutridos.

Estos resultados se obtuvieron aplicando el estadístico Chi-Cuadrado, que fue 7,419 una p-valor de **0,0065***.

4.1.5. ÍNDICES NUTRICIONALES

- Índice de Masa Corporal (IMC)

La distribución de frecuencias de la variable queda expresada mediante los siguientes estadísticos (Tabla LXIV):

ESTADÍSTICO	VARIABLE: IMC
N	111
Media	25,773
Mediana	24,523
Moda	23
Media Geométrica	25,321
Varianza	25,467
Desviación típica	5,046
E.E. de la Media	0,481
Mínimo	17,4
Máximo	46,5
Rango	29,1
Cuartil Inferior	22,2
Cuartil Superior	29
Rango Intercuartílico	6,8
Asimetría	0,979
Asimetría Estandarizada	4,195
Curtosis	1,286
Curtosis Estandarizada	2,754
Coefficiente de Variación	19,58

Tabla LXIV. Distribución de la variable Índice de Masa Corporal

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el valor del IMC y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos se exponen en la Tabla LXV.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	27,26	23,704
Desviaciones típicas	5,095	4,22
E.E. de las medias	0,636	0,622
Varianza conjunta	22,569	
E.E. de la diferencia De las medias	0,918	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	3,556	
IC al 95% para la diferencia De las medias	3,556±1,82 [1,736 – 5,376]	
T de Student	3,873	
P - valor	0,0002*	

Tabla LXV. Relación entre el estado nutricional y el Índice de Masa Corporal

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable Índice de Masa Corporal (Figura 58).

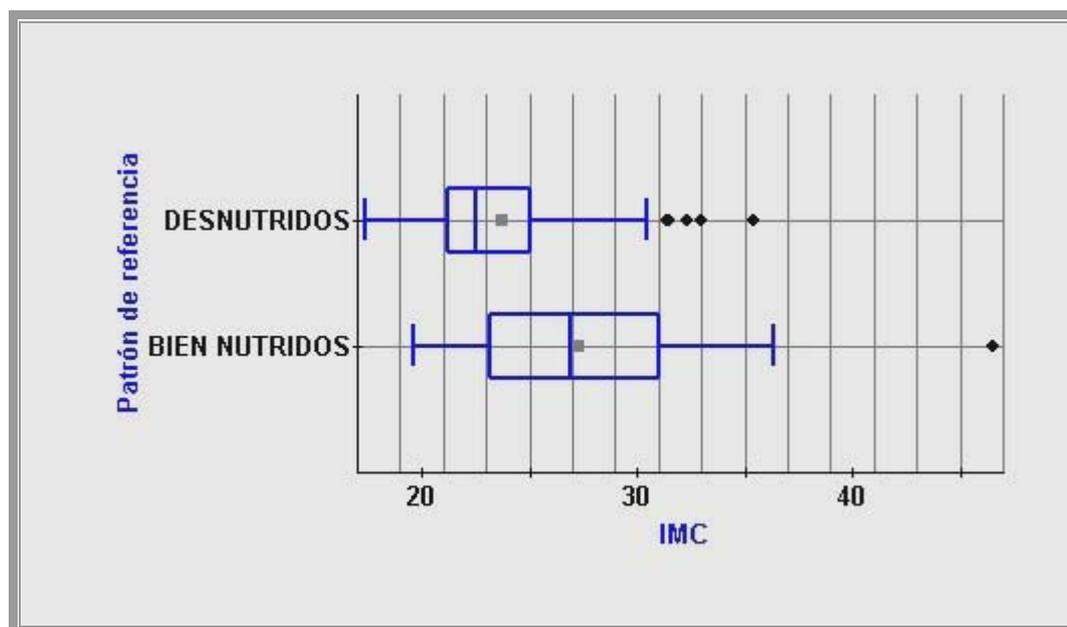


Figura 58. Representación de la relación entre el estado nutricional y el Índice de Masa Corporal

Como puede observarse se encuentran valores más elevados de IMC en pacientes bien nutridos, pero hay que señalar que hasta un 10 % de los pacientes malnutridos presentaban algún grado de obesidad, con un IMC superior a 25.

- Índice de Riesgo Nutricional (IRN)

La distribución de frecuencias de la variable de IRN queda expresada mediante los siguientes estadísticos de la Tabla LXVI.

ESTADÍSTICO	VARIABLE: IRN
N	111
Media	103,279
Mediana	103,9
Moda	103,9
Media Geométrica	103,033
Varianza	49,775
Desviación típica	7,055
E.E. de la Media	0,669
Mínimo	81,6
Máximo	116,9
Rango	35,3
Cuartil Inferior	98,4
Cuartil Superior	108,8
Rango Intercuartílico	10,4
Asimetría	-0,501
Asimetría Estandarizada	-2,158
Curtosis	-0,059
Curtosis Estandarizada	-0,128
Coefficiente de Variación	6,831

Tabla LXVI. Distribución de la variable Índice de Riesgo Nutricional

En el análisis estadístico descriptivo, la relación entre el valor del IRN y el estado nutricional, se realizó mediante la prueba t de *Student* para variables cuantitativas con distribución normal. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla LXVII.

GRUPO	BIEN NUTRIDOS	DESNUTRIDOS
Tamaños muestrales	64	47
Medias	106,02	99,546
Desviaciones típicas	5,392	7,383
E.E. de las medias	0,674	1,077
Varianza conjunta	39,813	
E.E. de la diferencia De las medias	1,212	
Grados de libertad	109	
Diferencia de las medias	6,473	
IC al 95% para la diferencia De las medias	6,473 ± 2,402 [4,071 - 8,875]	
T de Student	5,34	
P - valor	0,0005 x 10⁻³*	

Tabla LXVII. Relación entre el estado nutricional y el Índice de Riesgo Nutricional

Representamos cada nivel del estado nutricional con cajas que representan los valores de la variable de IRN (Figura 59).

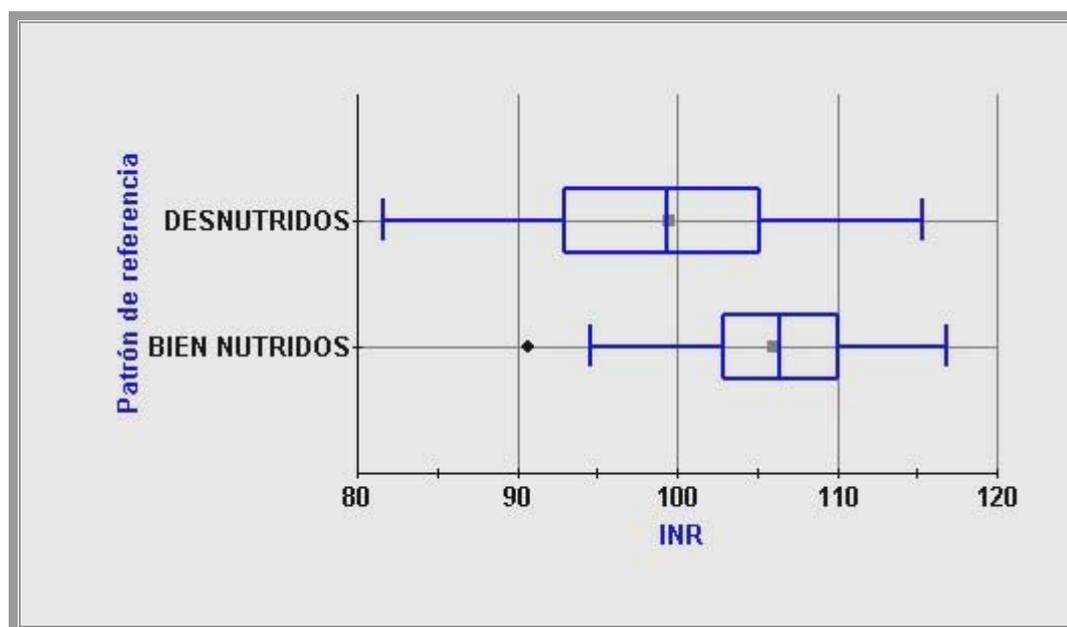


Figura 59. Representación de la relación del estado nutricional y el Índice de Riesgo Nutricional

4.1.6. TEST ESTRUCTURADOS

- Patrón de referencia

El método diagnóstico que nos ha servido de patrón de referencia para medir la eficacia de los métodos diagnósticos de desnutrición y el propio test Oviedo, nos ofreció los resultados ofrecidos en la Tabla LXVIII sobre la distribución de la desnutrición en nuestra muestra.

<i>Patrón de referencia</i>	<i>Nº de test</i>	<i>% de test</i>
<i>Desnutridos</i>	47	42,34%
<i>Bien nutridos</i>	64	57,66%

Tabla LXVIII. Distribución del estado nutricional según el patrón de referencia

Estos datos quedan resumidos en la Figura 60.

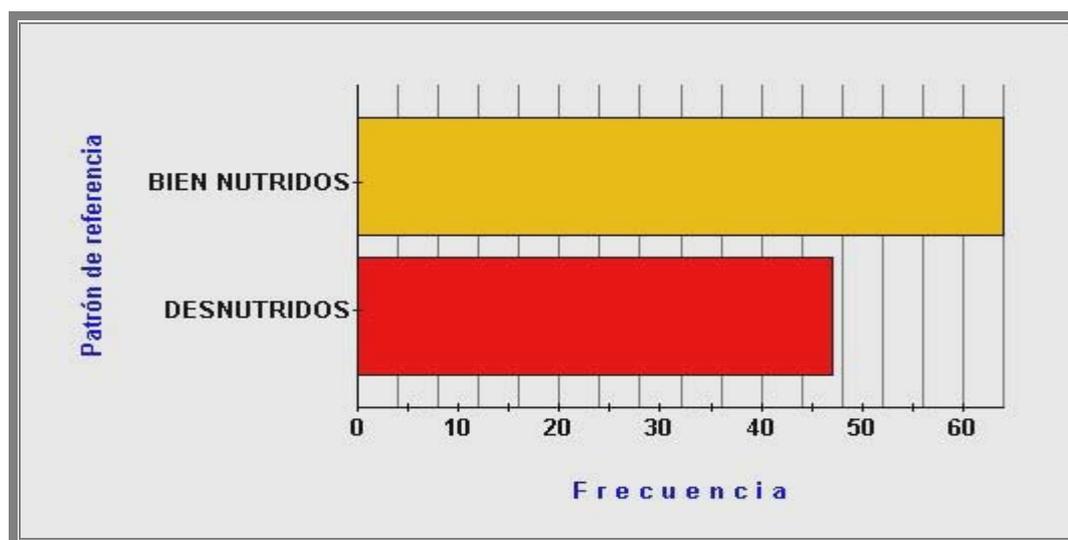


Figura 60. Distribución del estado nutricional según el patrón de referencia

Si analizamos los pacientes a los que se les aplicó el patrón de referencia tanto al principio como al final del tratamiento con radioterapia (N=35) observamos que aunque al inicio de la radioterapia el 62,86% de los pacientes presentaba un buen estado de nutrición, sólo el 20% de los lo mantuvo hasta el final del tratamiento. En este punto del estudio, el 74,29% presentaba desnutrición, frente a los 25,71 % de bien nutridos al final de la terapia.

Desglosando el número de pacientes diagnosticados de malnutrición al final de la radioterapia mediante el patrón de referencia, el 31,43% se mantuvo desnutrido desde el principio hasta el final y el 42,86% pasó de un buen estado nutricional al inicio del estudio a la malnutrición en la fase final.

Aunque la muestra es pequeña nos puede orientar sobre la importancia del deterioro nutricional durante el tratamiento con radioterapia en los pacientes con tumores de cabeza y cuello.

- Método FILNUT®

Los resultados obtenidos de la aplicación de este método de cribaje nutricional fueron los que se exponen en la Figura 61.

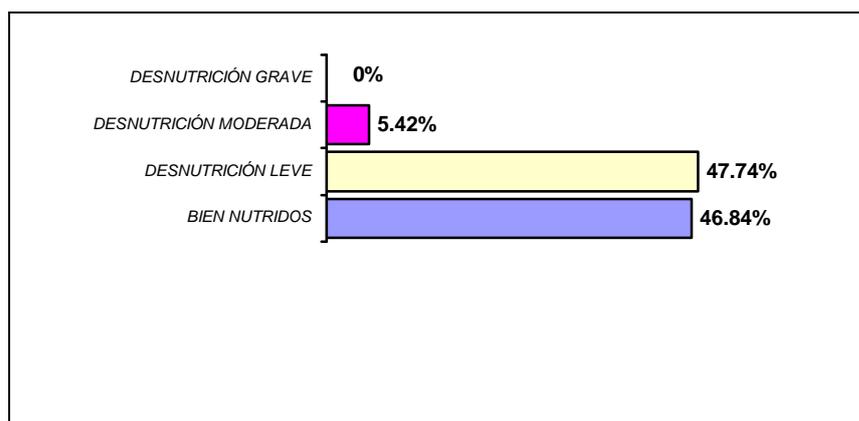


Figura 61. Distribución de la desnutrición según el método FILNUT

Para obtener los índices de fiabilidad diagnóstica se aplicó a los datos una tabla de 2x2, para lo cuál fue necesario agrupar los resultados en bien nutridos o desnutridos (Tabla LXIX).

<i>FILNUT</i>	DESNUTRIDOS	BIEN NUTRIDOS	Total fila
<i>PATRÓN DE REFERENCIA</i>			
DESNUTRIDOS	37 (33,34%)	10 (9%)	47 (42,34%)
BIEN NUTRIDOS	22 (19,82%)	42 (37,84%)	64 (57,66%)
Total columna	59 (53,15%)	52 (46,85%)	111 (100%)

Tabla LXIX. Tabla de 2x2 para comparación de desnutrición entre método FILNUT y el patrón de referencia

Para una prevalencia de desnutrición del 42,34% diagnosticada mediante el patrón de referencia los índices de fiabilidad diagnóstica fueron los que se muestran en la Tabla LXX.

Prevalencia: 42,34%	Razón de verosimilitud (+): 2,2 [1,5 – 3,22]
Sensibilidad: 75,61% [61,25 - 89,97]	Razón de verosimilitud (-): 0,37 [0,21 – 0,66]
Especificidad: 65,63% [60,24 - 78,8]	OR: 7,063 [2,964 – 16,832]
VPP: 58,49% [44,28 - 72,70]	Chi-Cuadrado: 21,404 p-valor <0,0001*
VPN: 80,77% [69,10 - 92,44]	Área bajo curva de ROC: 0,722 [0,638 – 0,805]
Índice de validez: 69,52% [60,24 – 78,8]	Índice de Youden: 0,41 [0,24 – 0,59]

Tabla LXX. Índices de fiabilidad diagnóstica del método FILNUT

▪ *Mininutritional Nutritional Assessment*

Los resultados obtenidos de la aplicación de este método de diagnóstico nutricional se muestran gráficamente en la Figura 62.

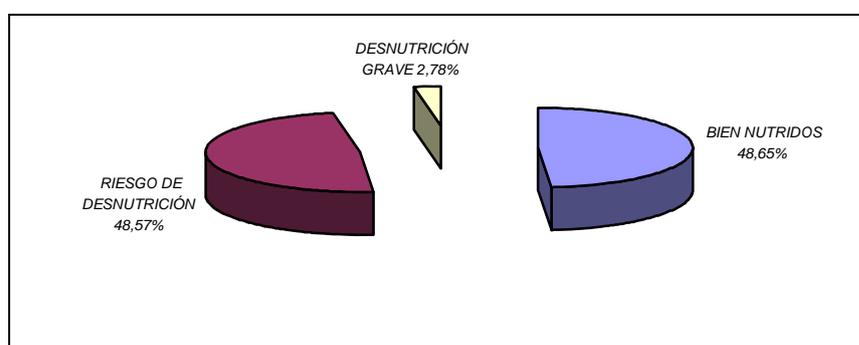


Figura 62. Resultados de Mini-Nutritional Assessment

Para obtener los índices de fiabilidad diagnóstica, nuevamente, se aplicó a los datos una tabla de 2x2, para lo cual fue necesario agrupar los resultados en bien nutridos o desnutridos, por lo que aquellos test diagnósticos que dieron como resultado “riesgo de desnutrición” se codificaron como desnutridos. Los resultados se muestran en la Tabla LXXI.

MNA	DESNUTRIDOS	BIEN NUTRIDOS	Total fila
PATRÓN DE REFERENCIA			
DESNUTRIDOS	31 (27,92%)	15 (13,51%)	46 (41,44%)
BIEN NUTRIDOS	26 (23,42%)	39 (35,14%)	65 (58,56%)
Total columna	57 (51,35%)	54 (48,65%)	111 (100%)

Tabla LXXI. Tabla de 2x2 para comparación de desnutrición entre método MNA y el patrón de referencia

Para una prevalencia de desnutrición del 42,34% diagnosticada mediante el patrón de referencia los índices de fiabilidad diagnóstica para este test fueron los que se muestran en la

Prevalencia: 42,34%	Razón de verosimilitud (+): 1.68 [1.18 - 2.41]
Sensibilidad: 67.39% [52.76 - 82.03]	Razón de verosimilitud (-): 0.54 [0.34 - 0.86]
Especificidad: 60.00% [47.32 - 72.68]	OR: 3,598 [1,599-8,092]
VPP: 54.39% [40.58 - 68.19]	Chi-Cuadrado: 9,96 p-valor 0,0016*
VPN: 72.22% [59.35 - 85.09]	Área bajo curva de ROC: 0.637 [0.545 - 0.728]
Índice de validez: 63.06% [53.63 - 72.49]	Índice de Youden: 0.27 [0.09 - 0.45]

Tabla LXXII. Índices de fiabilidad diagnóstica del método MNA

▪ *Malnutrition Screening Tool*

Las puntuaciones obtenidas al aplicar el MST se muestran en la Figura 63.

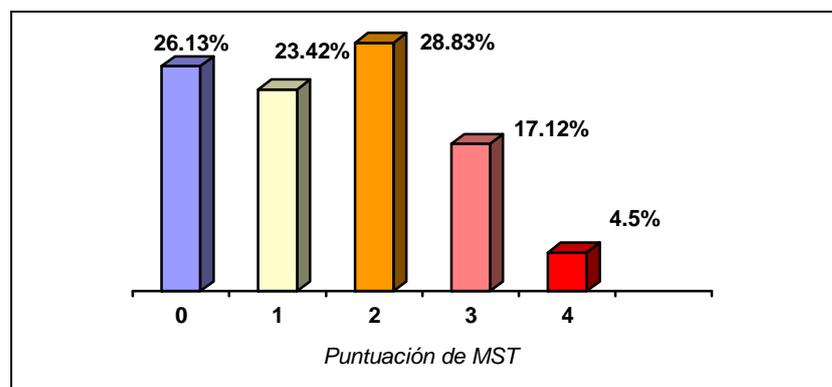


Figura 63. Puntuaciones obtenidas con el método MST

Si agrupamos estas puntuaciones en dos categorías tomando como punto de corte la puntuación mayor o igual a dos (que define para este método el diagnóstico de desnutrición), las frecuencias para desnutrido o no desnutrido quedarían como muestra la Figura 64.

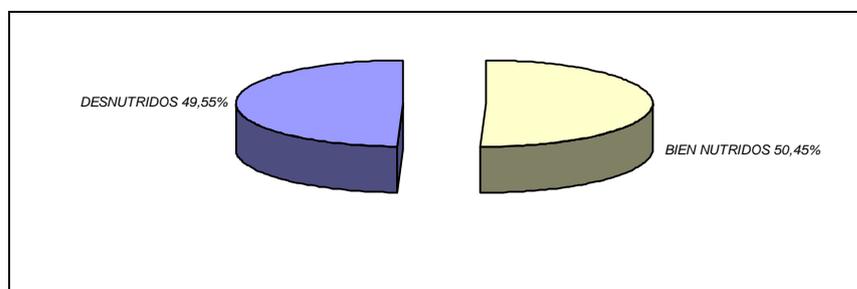


Figura 64. Estado nutricional según el método MST

Para obtener los índices de fiabilidad diagnóstica se aplicó a los datos una tabla de 2x2, para lo cuál fue necesario agrupar los resultados en bien nutridos o desnutridos, por

lo que aquellos test con puntuación mayor o igual a dos, se codificaron como desnutridos. Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla LXXIII).

<i>MST</i>	DESNUTRIDOS	BIEN NUTRIDOS	Total fila
<i>PATRÓN DE REFERENCIA</i>			
DESNUTRIDOS	40 (36,04%)	7 (6,3%)	47 (42,34%)
BIEN NUTRIDOS	16 (14,41%)	48 (43,25%)	64 (57,66%)
Total columna	56 (50,44%)	55 (49,55%)	111 (100%)

Tabla LXXIII. Tabla de 2x2 para comparación de desnutrición entre método MST y el patrón de referencia

Para una prevalencia de desnutrición del 42,34% diagnosticada mediante el patrón de referencia los índices de fiabilidad diagnóstica para este test fueron los que se exponen en la Tabla LXXIV.

Prevalencia: 42,34%	Razón de verosimilitud (+): 3,4 [2,19 – 5,29]
Sensibilidad: 85,11% [73,86 – 96,35]	Razón de verosimilitud (-): 0,2 [0,1 – 0,4]
Especificidad: 75% [63,61 – 86,39]	OR: 17,142 [6,419- 45,782]
VPP: 71,43% [58,7 – 84,15]	Chi-Cuadrado: 39,164 p-valor <0,0001*
VPN: 87,27% [77,56 – 96,99]	Área bajo curva de ROC: 0,8 [0,726 -0,874]
Índice de validez: 79,28% [71,29 – 87,27]	Índice de Youden: 0,6 [0,45 – 0,75]

Tabla LXXIV. Índices de fiabilidad diagnóstica del método MST

▪ Valoración Global Subjetiva

Los resultados obtenidos de la aplicación de este método de diagnóstico nutricional fueron los que muestra la Figura 65.

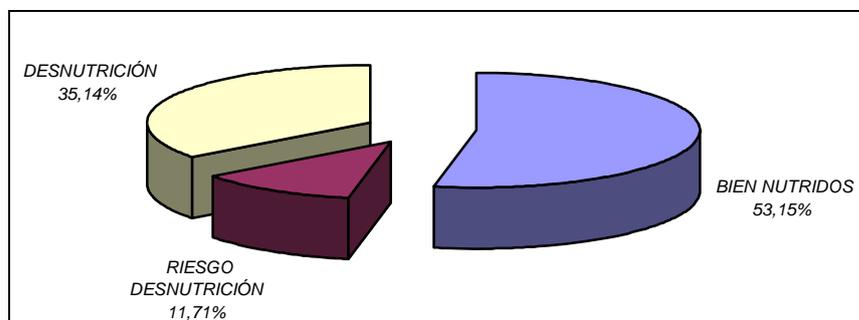


Figura 65. Estado nutricional según el método de Valoración Global Subjetiva

Se agruparon en bien nutridos o desnutridos, por lo que aquellos test con diagnóstico de “riesgo de desnutrición”, se codificaron como desnutridos. Se obtuvieron los resultados que muestra la tabla.

Para obtener los índices de fiabilidad diagnóstica se aplicaron a los datos una tabla de 2x2, como se muestra en la Tabla LXXV.

VGS			
PATRÓN DE REFERENCIA	DESNUTRIDOS	BIEN NUTRIDOS	Total fila
DESNUTRIDOS	40 (36,04%)	7 (6,3%)	47 (42,34%)
BIEN NUTRIDOS	12 (10,81%)	52 (46,85%)	64 (57,66%)
Total columna	48 (46,85%)	59 (53,15)	111 (100%)

Tabla LXXV. Tabla de 2x2 para comparación de desnutrición entre método Valoración Global Subjetiva y el patrón de referencia

Para una prevalencia de desnutrición del 42,34% diagnosticada mediante el patrón de referencia los índices de fiabilidad diagnóstica para este test fueron los siguientes (Tabla LXXVI):

Prevalencia: 42,34	Razón de verosimilitud (+): 4,54 [2,69 – 7,66]
Sensibilidad: 85,11% [73,86 – 96,35]	Razón de verosimilitud (-): 0,18 [0,09 – 0,902]
Especificidad: 81,25% [70,91 – 91,59]	OR: 24,76 [8,936 – 68,616]
VPP: 76,92% [64,51 – 89,34]	Chi-Cuadrado: 47,919 p-valor <0,0001*
VPN: 88,14% [79,04 – 97,23]	Área bajo curva ROC: 0,831 [0,761-0,902]
Índice de Validez: 82,88% [75,43 – 90,34]	Índice de Youden: 0,66 [0,52 – 0,8]

Tabla LXXVI. Índices de fiabilidad diagnóstica del método Valoración Global Subjetiva

4.2. VALIDACIÓN DEL TEST OVIEDO

El test Oviedo consta de una primera fase en la que se clasifica a los pacientes según el porcentaje de pérdida de peso $>5\%$ ó $>10\%$. En aquellos en los que el porcentaje supera el 5% se analiza el colesterol total, los linfocitos, transferrina y la prealbúmina plasmática. Si este porcentaje es superior al 10% se aplica el cálculo del Índice de Riesgo Nutricional (IRN) en el que se incluye la albúmina.

4.2.1. Relación de las variables del test con el estado nutricional

Se analizaron los índices diagnósticos de cada una de las variables cuantitativas que constituyen el test Oviedo frente al patrón de referencia. Se pretende comprobar el peso que cada una de ellas aporta al diagnóstico final.

En el análisis bivariante los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- LINFOCITOS TOTALES:

La relación del estado nutricional, según el patrón de referencia, y el grado de depleción linfocitaria demuestra que el 31,53% de los test diagnosticados como bien nutridos tienen valores normales de linfocitos en sangre, mientras que en los desnutridos, la presencia de depleción linfocitaria grave alcanza el 21,62%.

La ilustra la Tabla LXXVII los resultados:

<i>LINFOCITOS TOTALES</i>	<i>Normal</i>	<i>Depleción leve</i>	<i>Depleción Moderada</i>	<i>Depleción Grave</i>	<i>Total columna</i>
<i>Desnutridos</i>	10 (9,01%)	6 (5,41%)	7 (6,31%)	24 (21,62%)	47 (42,34%)
<i>Bien nutridos</i>	35 (31,53%)	10 (9,01%)	7 (6,31%)	12 (10,81%)	64 (57,66%)
<i>Total fila</i>	45 (40,54%)	16 (14,41%)	14 (12,61%)	36 (32,43%)	111 (100%)

Tabla LXXVII. Relación entre el estado nutricional y la depleción linfocitaria. Chi-cuadrado 16,676 con una p-valor de 0,0008*

Resumiendo estos resultados tenemos que en los casos de desnutrición, el número de linfocitos totales está alterado en el 90,99% de los casos, mientras que en los bien nutridos, sólo se encuentra alteración en el 26,13%.

- COLESTEROL TOTAL:

La relación del estado nutricional, según el patrón de referencia, y el grado de depleción del colesterol total en sangre, demuestra que el 73,44% de los test diagnosticados como bien nutridos tienen valores normales de linfocitos en sangre, frente a un 40,43% de los bien nutridos. La Tabla LXXVIII nos ilustra los resultados:

<i>COLESTEROL TOTAL</i>	<i>Normal</i>	<i>Depleción leve</i>	<i>Depleción Moderada</i>	<i>Depleción Grave</i>	<i>Total Columna</i>
<i>Desnutridos</i>	19 (17,12%)	23 (20,72%)	5 (4,5%)	0 (0%)	47 (42,34%)
<i>Bien nutridos</i>	47 (42,34%)	15 (13,51%)	2 (1,8%)	0 (0%)	64 (57,66%)
<i>Total fila</i>	66 (59,46%)	38 (34,23%)	7 (6,31%)	0 (0%)	111 (100%)

Tabla LXXVIII. Relación entre el estado nutricional y el grado de depleción de colesterol. Chi-cuadrado 12,539 con una p-valor de 0,001*

Al resumir estos resultados tenemos que en presencia de desnutrición, el nivel de colesterol total está alterado en el 82,88% de los casos, mientras que en los bien nutridos, es normal en el 84,69% de los casos. No se dieron casos de depleción severa de colesterol total.

- **PREALBÚMINA**

La relación del estado nutricional, según el patrón de referencia, y el grado de depleción de prealbúmina plasmática demuestra que el 96,87% de los test diagnosticados como bien nutridos tienen valores normales de prealbúmina en sangre, mientras que en los desnutridos, la presencia de valores anormalmente bajos alcanza el 46,81%. En la Tabla LXXIX se exponen los resultados obtenidos.

<i>PREALBÚMINA</i>	<i>Normal</i>	<i>Depleción leve</i>	<i>Depleción Moderada</i>	<i>Depleción Grave</i>	<i>Total Columna</i>
<i>Desnutridos</i>	25 (22,52%)	16 (14,41%)	6 (5,41%)	0 (0%)	47 (42,34%)
<i>Bien nutridos</i>	62 (55,86%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)	64 (57,66%)
<i>Total fila</i>	87 (78,38%)	17 (15,32%)	7 (6,31%)	0 (0%)	111 (100%)

Tabla LXXIX. Relación entre el estado nutricional y el grado de depleción de prealbúmina. Chi-cuadrado 30,657 con una p-valor < 0,0001*

Resumiendo estos resultados tenemos que en presencia de desnutrición, el nivel de prealbúmina es anormal en el 77,48% de los casos, mientras que en los bien nutridos, es normal en el 98,2% de los casos. No se dieron casos de depleción severa de prealbúmina.

- **TRANSFERRINA**

La relación del estado nutricional, según el patrón de referencia, y el nivel de transferrina plasmática no presentó casos de desnutrición grave y la proporción de desnutridos con niveles anormalmente bajos de transferrina fue muy similar a la de los bien nutridos. En cualquier caso, este resultado se acercó a la significación estadística, sin

alcanzarla, por lo que no se puede afirmar que los niveles de transferrina tengan relación con el estado nutricional. La Tabla LXXX nos ilustra los resultados:

TRANSFERRINA	Normal	Depleción leve	Depleción Moderada	Depleción Grave	Total Columna
Desnutridos	10 (9,01%)	36 (32,43%)	1 (0,9%)	0 (0%)	47 (42,34%)
Bien nutridos	26 (23,42%)	38 (34,23%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (57,66%)
Total fila	36 (32,43%)	74 (66,67%)	1 (0,9%)	0 (0%)	111 (100%)

Tabla LXXX. Relación entre el estado nutricional y la depleción de transferrina. Chi-cuadrado 5,695 con una p-valor < 0,058

Sin embargo, cuando agrupamos los niveles de transferrina en dos grupos, según su valor esté dentro de la normalidad o no, obtenemos un Chi-cuadrado de 4,629 y una p-valor de **0,031***, que resulta estadísticamente significativo.

- **INDICE DE RIESGO NUTRICIONAL (IRN)**

La relación del estado nutricional, según el patrón de referencia, y el IRN, demuestra que el 87,5% de los test diagnosticados como bien nutridos tienen valores normales IRN. Esto le confiere una alta especificidad (91,67%) y un alto cociente de probabilidad positivo (6,26), aún teniendo una baja sensibilidad (52,17%) para la detección del estado de desnutrición. La Tabla LXXXI nos ilustra los resultados:

IRN	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición Moderada	Desnutrición Grave	Total Columna
Desnutridos	23 (20,72%)	23 (20,72%)	1 (0,9%)	0 (0%)	47 (42,34%)
Bien nutridos	56 (50,45%)	8 (7,21%)	0(0%)	0 (0%)	64 (57,66%)
Total fila	79 (71,17%)	31 (27,93%)	1 (0,9%)	0 (0%)	111 (100%)

Tabla LXXXI. Relación entre el estado nutricional según el patrón de referencia y según el Índice de Riesgo Nutricional. Chi-cuadrado 19,906 con una p-valor < 0,0001*

Para el análisis multivariante de las variables implicadas en el test se aplicó la regresión logística, obteniéndose los siguientes coeficientes de regresión con sus errores estándar y probabilidades (Tabla LXXXII).

Variable	Coefficiente de regresión	Error Estándar	Probabilidad
Prealbúmina	-0,156	0,054	0,004*
Linfocitos totales	-0,0008	0,0003	0,009*
Colesterol total	-0,014	0,007	0,035*
Transferrina	0,001	0,008	0,896
IRN	-0,102	0,041	0,014*

Tabla LXXXII. Resultados del análisis multivariante de las variables que componen el test Oviedo

A la vista de los resultados, en el modelo conjunto, todas las variables, excepto la transferrina, tienen un coeficiente de regresión negativo, lo que indica que la probabilidad de un diagnóstico de desnutrición aumenta conforme disminuye el valor que adoptan las variables analizadas. Estos coeficientes son estadísticamente significativos, excepto en el caso de la transferrina, que aunque en el análisis bivariante mostraba significación estadística, conjuntamente con las demás no aporta información adicional, por lo que quedará excluida del test.

En definitiva, admitimos como variables analíticas del test Oviedo la albúmina, prealbúmina, colesterol total y los linfocitos totales.

4.2.2. Índices de fiabilidad diagnóstica del test Oviedo

Los resultados obtenidos con la aplicación de esta prueba diagnóstica pueden ser expresados en una tabla de 2 x 2 tal y como se muestra en la Tabla LXXXIII.

Patrón de referencia	ENFERMOS	SANOS	Total fila
Test Oviedo			
POSITIVO	36	2	38
NEGATIVO	11	62	73
Total columna	47	64	111

Tabla LXXXIII. Tabla 2x2 para el cálculo de los índices de fiabilidad diagnóstica del test Oviedo

Aplicando a esta tabla el teorema de Bayes, obtenemos los índices de fiabilidad diagnóstica del test Oviedo (Tabla LXXXIV).

Prevalencia real: 42,34	<i>Likelihood Ratio (+): 24,51</i>
Sensibilidad: 76,6%	<i>Likelihood Ratio (-): 0,24</i>
Especificidad: 96,88%	OR: 101,454
VPP: 94,74%	Chi-Cuadrado: 64,97 p-valor < 0,0001*
VPN: 84,93%	<i>Índice de Youden: 0,73</i>
Índice de Validez: 88,29%	Área bajo curva ROC: 0,867

Tabla LXXXIV. Índices de fiabilidad diagnóstica del test Oviedo

Se obtiene así, un método diagnóstico de desnutrición con unos buenos índices de fiabilidad diagnóstica, entre los que destacan los cocientes de verosimilitud y la probabilidad posprueba. Además presenta un buen índice de *Youden* y un área bajo la curva de ROC bastante elevado.

4.2.3. Herramienta informática para la aplicación del test Oviedo

Esta sencilla herramienta informática permite hacer el diagnóstico de desnutrición siguiendo dos fases. En una primera fase, se introduce el peso actual y el peso habitual referido por el paciente, mediante los que se halla el porcentaje de pérdida de peso. Si este valor resulta superior al 5% se pasa a rellenar los valores plasmáticos de linfocitos totales, colesterol total, prealbúmina. Si el porcentaje de pérdida de peso es superior al 10% el siguiente paso es calcular el IRN. Hay que tener en cuenta las unidades de cada uno de estos datos y que la analítica de plasma debe ser realizada en ayunas. Una vez rellenos estos datos, obtendremos el diagnóstico de bien nutrido o mal nutrido.

En el caso en que el porcentaje de pérdida de peso sea inferior al 5% será requerido el valor de albúmina plasmática para el cálculo del Índice de Riesgo Nutricional. Este parámetro analítico se ha demostrado el más eficaz para diagnóstico de desnutrición en los pacientes con un porcentaje de pérdida de peso inferior al 5%. Si este índice es anormal tendremos el diagnóstico de desnutrición para este grupo.

De esta forma se puede obtener el diagnóstico de desnutrición de una forma rápida y sencilla, en la misma consulta médica, a partir de este conjunto de parámetros analíticos y antropométricos.

TEST OVIEDO

PESO HABITUAL PESO ACTUAL

% PÉRDIDA DE PESO

TIPO DE TEST

TEST ANALITICO

LINFOCITOS (cels/mL)

COLESTEROL (mgr/mL)

PREALBÚMINA (mgr/dL)

ÍNDICE DE RIESGO NUTRICIONAL

ALBÚMINA (mgr/mL)

Registro: 2 de 2

4.2.4. Costes de técnicas de laboratorio y procedimientos

El coste total empleado en la aplicación del test Oviedo para cada paciente es fácil de calcular. A continuación se expone la cantidad que cada prueba analítica supone y el total.

- Colesterol total en sangre:	0,101 euros
- Prealbúmina plasmática:	1,575 euros
- Albúmina plasmática:	0,037 euros
- Hemograma (linfocitos):	0,67 euros
* TOTAL	2,238 euros

4.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la siguiente tabla se exponen los índices de fiabilidad diagnóstica obtenidos para los distintos métodos diagnósticos analizados en relación con nuestro patrón de referencia (Tabla LXXXV).

Método diagnóstico	MNA	FILNUT	MST	VGS	TEST OVIEDO
Sensibilidad (%) I.C. al 95%	68,89 [54,25-83,53]	78,72 [65,96-91,49]	85,11 [73,86-96,35]	85,11 [73,86-96,35]	76,6 [63,43-89,76]
Especificidad (%) I.C. al 95%	61,9 [49,12-74,69]	65,63 [53,21-78,04]	75 [63,61-86,39]	81,25 [70,97-91,59]	96,88 [91,83-100]
OR I.C. al 95%	3,598 [1,6-8,09]	7,063 [2,964-16,832]	17,142 [6,41-45,782]	24,762 [8,93-68,616]	101,454 [21,28-483,58]
VPP (%) I.C. al 95%	56,36 [42,35-70,38]	62,71 [49,53-75,9]	71,43 [58,7-84,15]	76,92 [64,51-89,34]	94,74 [86,32-100]
VPN (%) I.C. al 95%	73,58 [60,77-86,40]	80,77 [69,1-92,44]	87,27 [77,56-96,99]	88,14 [79,04-97,23]	84,93 [76,04-93,82]
Razón de verosimilitud (+) I.C. al 95%	1,81 [0,25-2,62]	2,29 [1,58-3,31]	3,4 [2,19-5,29]	4,54 [2,69-7,66]	24,51 [6,21-96,77]
Razón de verosimilitud (-) I.C. al 95%	0,5 [0,31-0,81]	0,32 [0,18-0,58]	0,2 [0,1-0,4]	0,18 [0,09-0,37]	0,24 [0,14-0,41]
Chi-Cuadrado	9,96	21,404	39,164	47,919	64,971
p-valor	0,0016*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Área bajo curva de ROC I.C. al 95%	0,654 [0,562-0,742]	0,721 [0,638-0,805]	0,8 [0,726-0,874]	0,831 [0,761-0,902]	0,867 [0,802-0,932]
Índice de Youden I.C. al 95%	0,31 [0,13-0,49]	0,44 [0,28-0,61]	0,6 [0,45-0,75]	0,66 [0,52-0,8]	0,73 [0,61-0,86]
Índice de Validez (%) I.C. al 95%	64,81 [55,35-74,28]	71,17 [62,29-80,05]	79,28 [71,29-87,27]	82,88 [75,43-90,34]	88,29 [81,86-94,72]

Tabla LXXXV. Índices de fiabilidad diagnóstica de los métodos diagnósticos estudiados

Como se resume en la tabla superior, los índices de fiabilidad diagnóstica de los distintos métodos de diagnóstico de desnutrición, se mejoran de izquierda a derecha. Encontramos que los métodos más fiables son la MST, VGS y test Oviedo, los tres con resultados similares y muy aceptables. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la MST ha sido validada como prueba de cribaje y no de diagnóstico de desnutrición.

Clásicamente se aplica el área bajo la curva ROC para la comparación de la fiabilidad de pruebas diagnósticas. Esta curva resulta de la combinación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas a comparar, y como se describe en material y método, es independiente de la prevalencia de la enfermedad a diagnosticar.

Una prueba diagnóstica sería “perfecta” si su curva ROC alcanzara la unidad, lo que indicaría una sensibilidad y especificidad del 100%, algo que sabemos es imposible fuera de la teoría.

Como podemos apreciar en los siguientes esquemas gráficos (figuras 66 a 70), el método diagnóstico con mayor área bajo la curva ROC es el test Oviedo, aunque la MST y la VGS obtienen valores similares a éste, corroborando lo que en la literatura médica, que demuestra la gran utilidad estos dos métodos de diagnóstico de desnutrición. Sin embargo, tanto el método FILNUT y el MNA no alcanzan los elevados índices de los anteriores, probablemente porque fueron diseñados para la valoración de la desnutrición hospitalaria y de la población geriátrica, respectivamente. Por tanto, no parecen los métodos de diagnóstico adecuados para la desnutrición del paciente oncológico.

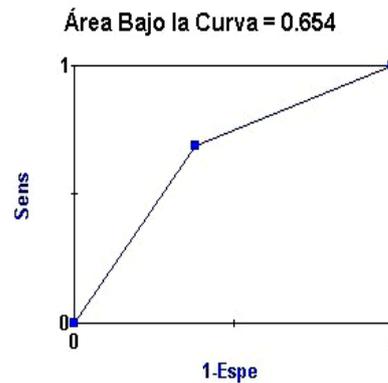


Figura 66. Curva ROC resultante de analizar MNA frente a patrón de referencia

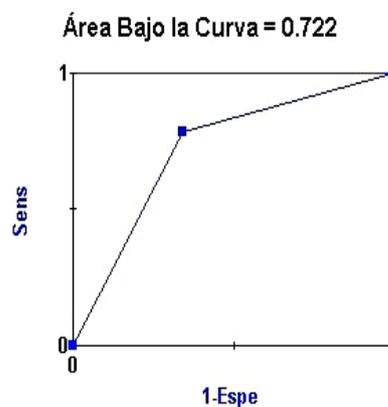


Figura 67. Curva ROC resultante de analizar Filnut frente a patrón de referencia

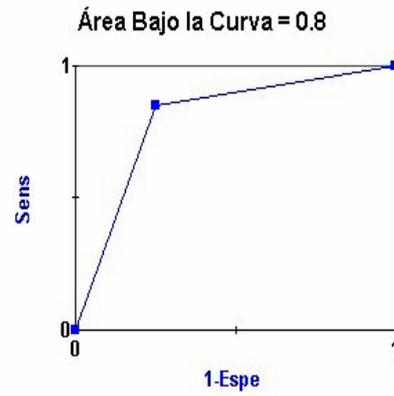


Figura 68. Curva ROC resultante de analizar MST frente a patrón de referencia

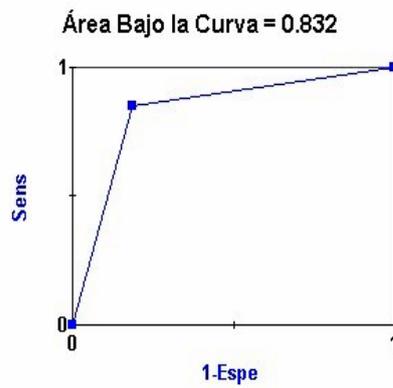


Figura 69. Curva ROC resultante de analizar VSG frente a patrón de referencia

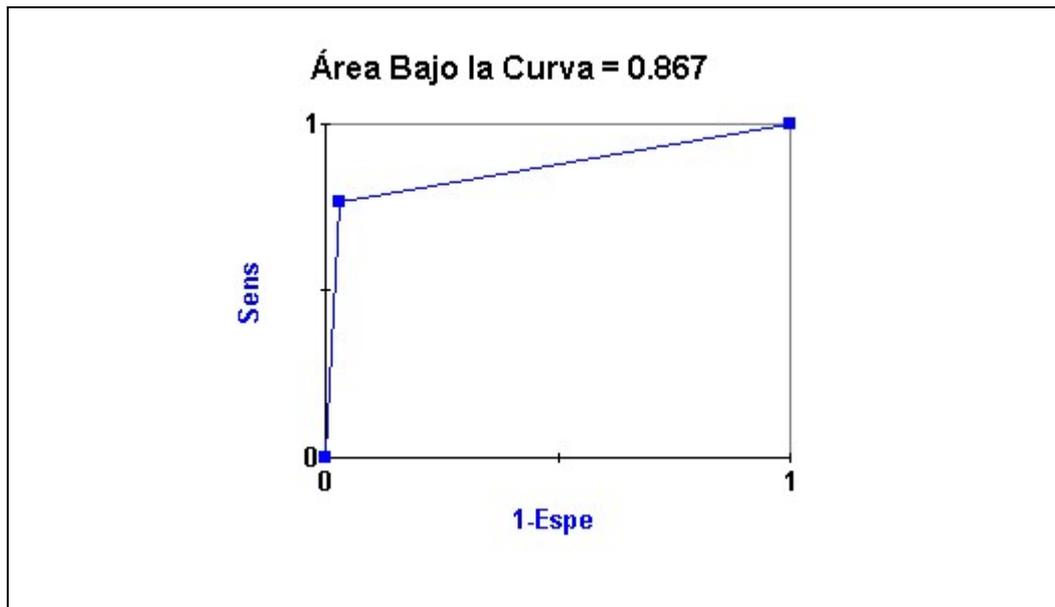


Figura 70. Curva ROC resultante de analizar el test Oviedo frente al patrón de referencia

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Consideraciones generales del diagnóstico de la desnutrición.

En los pacientes con cáncer, y de manera más acusada en los de la región de cabeza y cuello, existe una gran dificultad para mantener y mejorar el estado nutricional. Es primordial realizar un diagnóstico precoz que permita poner en marcha medidas de soporte nutricional capaces de evitar el deterioro progresivo^{190,191} que se vería reflejado en la aparición de desnutrición calórico-proteica, exacerbada por el incremento del gasto energético y la ingesta deficiente del paciente¹⁹².

En cuanto a la importancia sobre el tratamiento antineoplásico específico utilizado, hoy se sabe que la caquexia es particularmente perjudicial para los pacientes con cáncer. Aparte de su conocida influencia en la morbi-mortalidad posquirúrgica, la mayor parte de los medicamentos quimioterápicos y la radioterapia tienen márgenes terapéuticos de seguridad reducidos, pudiendo estar las dosis tumorocidas mucho más cerca de las dosis letales para los tejidos sanos en pacientes caquéticos, que en los bien nutridos. Esto podría evitar la posibilidad de administrar una terapia oncológica adecuada y posiblemente también influya en los resultados del tratamiento⁸.

En general, se admite una correlación positiva entre la respuesta del tumor a la radioterapia y el estado nutricional, y también que en aquellos que se mantienen bien nutridos es más fácil que se complete el tratamiento¹⁹³.

En un estudio realizado en España sobre 255 enfermos sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello¹⁹⁴, el 25% presentaban una desnutrición energética y un 8% una desnutrición mixta antes de comenzar el tratamiento. Durante el mismo, con una media de 33,5 sesiones y una media de 56,40 Gy, el 9% necesitó una nutrición enteral por sonda nasogástrica como único soporte nutricional, el 50% estuvo con nutrición enteral por vía oral, un 30% necesitó nutrición enteral como suplemento a su alimentación oral, y sólo un 11% no precisó ninguna intervención nutricional. A pesar de este seguimiento un 20% concluyó el tratamiento radioterápico con una desnutrición energética y un 13% con una desnutrición mixta. Estos resultados sugieren la necesidad de un método diagnóstico eficaz para seguimiento en todos los pacientes en tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello.

El presente estudio muestra una prevalencia de desnutrición del 42,34% para la serie en su conjunto. Sin embargo, lo que resulta llamativo es que la prevalencia de desnutrición (según el patrón de referencia) en los test aplicados al principio de la radioterapia fue del 37,14%, llegando al final del tratamiento al 74,29%. El 42,86% de los pacientes que partieron de un buen estado nutricional antes de comenzar el tratamiento pasaron a estar desnutridos en la evaluación final. El 31,43% mantuvo el diagnóstico de desnutrición desde el comienzo hasta el final de la terapia.

Estos datos ponen de manifiesto el deterioro del estado nutricional que suponen los tratamientos oncológicos y en el caso de nuestro estudio, más concretamente de la radioterapia de cabeza y cuello.

La complementariedad de los tratamientos oncológicos y las intervenciones nutricionales radican en el hecho de que la malnutrición es un indicador pronóstico independiente de mala respuesta al tratamiento y de disminución de la supervivencia¹⁹⁵. Existe una amplia controversia sobre la influencia que tiene la terapia nutricional sobre el aumento de la supervivencia o de la respuesta al tratamiento oncológico.

Aunque hay autores que expresan sus dudas sobre un aumento de la supervivencia global, es evidente que una mejora del estado nutricional redundará en una mejor tolerancia a los diversos tratamientos.

Se ha demostrado que en enfermos con desnutrición severa y cáncer de colon, la administración de nutrición parenteral 7-10 días antes de la cirugía disminuye las complicaciones sépticas y la mortalidad perioperatoria¹⁹⁶.

Aunque se ha contraindicado la nutrición parenteral en pacientes con enfermedad diseminada, en casos seleccionados en los que se espera una buena respuesta a quimioterapia pero en los que no es posible utilizar el tubo digestivo, sí se puede obtener un aumento de la supervivencia (cáncer de ovario, linfomas y tumores germinales)².

En los regímenes terapéuticos que incluyen quimioterapia, la malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos citostáticos, aumentando la toxicidad de los mismos y disminuyendo sus efectos.

5.2. Eficacia de las pruebas diagnósticas

En la práctica clínica diaria del paciente oncológico es necesario tener en cuenta el estado nutricional. Esto se hace mucho más importante en pacientes con tumores de cabeza y cuello en los que la lesión (y por tanto el objetivo de los tratamientos, a menudo multidisciplinarios) es la vía aereodigestiva superior, con la consiguiente alteración natural de la alimentación. Si a esto añadimos el especial estado hipercatabólico que sufren estos pacientes podemos encontrarnos ante un deterioro tal que interfiera que nos obligue a suspender el tratamiento con la consecuente disminución de la supervivencia.

Por todo esto, la búsqueda del método más sencillo, reproducible, objetivo y rápido de diagnosticar la desnutrición ha generado múltiples estudios en los últimos años. Sin embargo, todos estos estudios se basaban en parámetros tanto analíticos como antropométricos, y algunos añadiendo datos clínicos sobre pautas de alimentación.

El objetivo de nuestro estudio es hallar un método de diagnóstico de desnutrición basado únicamente en el porcentaje de pérdida de peso del paciente y en un análisis sanguíneo con parámetros de uso rutinario en la práctica clínica. De esta forma se pondría a disposición de los profesionales sanitarios un método objetivo, reproducible, rápido, sencillo y barato de detección de desnutrición. Esto evitaría tener personal adiestrado y la dedicación de muchas horas para el diagnóstico y seguimiento del estado nutricional. Además, sería posible repetir el estudio en caso de deterioro del paciente y disminuiría el sesgo interobservador tan frecuente en la medida de parámetros antropométricos.

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) ha creado un grupo de trabajo sobre desnutrición¹⁹⁷, entre cuyos objetivos está la validación de las

herramientas para el control y evaluación del estado nutricional. Sobre esas recomendaciones se elaboró un método patrón de referencia para el diagnóstico de desnutrición, con el fin de poder comparar diferentes métodos de detección de desnutrición y establecer sus índices de fiabilidad diagnóstica.

Basándose en estas recomendaciones, un grupo español publicó la validación del método diagnóstico de desnutrición hospitalaria llamado FILNUT y que está basado en cuatro parámetros analíticos, que además aportaba una herramienta informática para llegar al diagnóstico¹⁸⁸. El objetivo inicial de este estudio fue aplicar este sencillo método a los pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a radioterapia para facilitar el diagnóstico de desnutrición. Sin embargo, tal vez porque las características de la población no eran las mismas, no se alcanzaron valores de significación estadística que hicieran posible su validación.

Analizando todos los datos recogidos se pudo establecer, un método de similares características y que resulta válido para diagnosticar la desnutrición en el tipo de pacientes incluido en nuestro estudio. Ello derivó en el por nosotros denominado “test Oviedo”. Que consiste en un algoritmo que consta de una primera fase en la que se clasifica a los pacientes según el porcentaje de pérdida de peso $>5\%$ ó $>10\%$. En aquellos en los que el porcentaje supera el 5% se analiza el colesterol total, los linfocitos, transferrina y la prealbúmina plasmática. Si este porcentaje es superior al 10% se aplica el cálculo del Índice de Riesgo Nutricional (IRN) en el que se incluye la albúmina.

Además se compararon los índices de fiabilidad diagnóstica con los de otros cuatro métodos de diagnóstico de desnutrición, dos de los cuales están ampliamente validados para pacientes oncológicos.

Los índices de fiabilidad diagnóstica utilizados para evaluar un test o compararlo con otros son la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el área bajo la curva de ROC, el índice de *Youden*, y la razón de probabilidad (LR). La razón de probabilidad es la propiedad más ventajosa de un estudio, pues relaciona su sensibilidad y especificidad en un solo índice, y al igual que ellas no varía con la prevalencia de la enfermedad. Nos informa de cuánto aumenta la probabilidad de la enfermedad cuando el resultado del estudio es positivo y cuánto se reduce este cuando el mismo es negativo. Su magnitud nos permite además tener idea de cuál es la “robustez” del estudio¹⁸³.

La sensibilidad es la probabilidad de que un test sea positivo si está presente la enfermedad y la especificidad la probabilidad de que dicho test sea negativo si la enfermedad esta ausente. Ambos son críticos en la expresión de la exactitud de un test de diagnóstico y deben ser informados como pareja; si alguno falta o no se puede estimar de los resultados, se debe desconfiar de su validez. Así, un test con alta sensibilidad y con un resultado negativo descarta el diagnóstico, en este caso se denomina *SnNout*. De igual manera, un test con alta especificidad y un resultado positivo confirman un diagnóstico y se denomina un *SpPin*.

En nuestro caso, el test Oviedo presenta muy elevada especificidad (96,88%), y una sensibilidad del 76,6%, presentando una razón de verosimilitud positiva muy elevada (24,51). Esto significa que si con este método diagnóstico obtenemos un resultado

positivo estaremos ante un *Sp Pin*, es decir, se confirma el diagnóstico. De ahí que la probabilidad posttest sea del 94,74% (lo que corresponde al valor predictivo positivo).

El área bajo la curva ROC es un parámetro ampliamente utilizado para la comparación de test diagnósticos por ser independiente de la prevalencia de la enfermedad. Está basada en la relación existente entre la sensibilidad y la especificidad. En el caso del test Oviedo su valor es de 0,867, bastante elevado si tenemos en cuenta que el test perfecto sería aquél que alcanzara el valor de la unidad.

El índice de *Youden* y el resto de índices estudiados son elevados y similares para el test Oviedo, MST y VGS.

5.3. Comparación de los test utilizados. Valor diagnóstico.

En el artículo de *Dodd y cols*¹⁹⁸ se aprecia cómo la sensibilidad de un método diagnóstico varía sustancialmente al cambiar el espesor de corte, comparando dos estudios para una misma técnica diagnóstica. De manera similar la selección de pacientes o muestra y las características de los sujetos incluidos en el estudio pueden ser relevantes en el resultado final de estos parámetros; por ejemplo, la determinación de casos leves o severos de la enfermedad. Por tanto, las características de la muestra pueden hacer variar mucho estas estimaciones¹⁹⁹.

La sensibilidad y especificidad son estimaciones puntuales que varían de acuerdo al lugar, método, tecnología y pacientes, necesitamos por lo tanto otra medida que nos informe sobre como estas estimaciones se aproximan a la verdad y esta medida viene dada por los intervalos de confianza. Así se usa el 95% de los intervalos de confianza para evaluar el rango de dispersión de estas estimaciones en la literatura médica. Cuanto menor sea el rango más exacta es la estimación y mayor o más fuerte es la validez de los resultados. Este rango delimita de alguna manera no solo la validez interna o exactitud de los hallazgos para los pacientes estudiados, sino la validez externa que se refiere a la generalización de los resultados del estudio a otros pacientes²⁰⁰.

El test Oviedo presenta un valor predictivo positivo del 94,74%, el intervalo de confianza al 95% es de 86,32%-100%, con un estrecho margen de rango de variabilidad reflejando sólidos resultados.

Información de la frecuencia de la enfermedad y probabilidad Pre/Post-test.

En medicina estimamos la probabilidad pre-test como baja, intermedia o alta asociando la probabilidad de un diagnóstico de enfermedad generalmente a la medida de frecuencia de la enfermedad en una determinada población (prevalencia o incidencia).

La probabilidad de un evento (*odds*) es definida como $P/1-P$, donde P es la probabilidad del evento en este caso de enfermedad (prevalencia) y $1-P$ la probabilidad de no enfermedad.

En el grupo estudiado se calculó una frecuencia de enfermedad o prevalencia de desnutrición (probabilidad pre-test) en un 42,34%. La *odds* pre-test en cambio, es definida como la probabilidad de que suceda un evento antes de recibir nueva

información de un test de diagnóstico a ser considerada. Para nuestro grupo esta *odds* pre-test fue del 73,43%. La *odds* post-test resulta de multiplicar esta *odds* pre-test por la razón de verosimilitud. Con este dato y para una razón de verosimilitud positiva obtenemos la probabilidad post test positiva o VPP y para una razón de verosimilitud negativa obtenemos la probabilidad post-test negativa o la inversa del VPN.

Los valores predictivos si bien parecen similares a la probabilidad posterior al test en realidad no lo son, ya que son obtenidos en una población definida de un estudio. Son definidos como una proporción de pacientes con un resultado de un test que posee o no enfermedad, se calculan con una tabla de 2x2 y sus valores dependen del cambio de prevalencia de la enfermedad en la población en estudio. Si bien esta aproximación, permite inferir elementos de precisión del test analizado, su aplicación es poco práctica, ya que son dependientes de la prevalencia de enfermedad en la población estudiada. Al bajar la proporción de pacientes portadores de la enfermedad en el grupo estudiado, el valor predictivo positivo va a ser menor, y el valor predictivo negativo, tenderá a aumentar. Es más fácil de entender aún, si consideramos la prevalencia como la probabilidad de una persona de presentar dicha enfermedad por el solo hecho de entrar a un hospital, obviamente, si esta probabilidad es baja, la posibilidad que el test que se le aplique sea negativo es mayor solamente por azar. Dado que habitualmente la prevalencia de enfermedad de la población general es baja, podemos tener un test con buena sensibilidad y especificidad pero con muy bajos valores predictivos. Además, no permiten una comparación válida de estudios realizados en distintos centros con distintas prevalencias de cualquier patología en estudio.

La probabilidad post-test es definida como la probabilidad de enfermedad después de que el test se ha aplicado y se estima con el teorema de Bayes. Depende de la probabilidad pre-test de enfermedad ya definida. La probabilidad (*odds*) Pre-test de la enfermedad multiplicado por *Likelihood ratio* para el resultado del test (LR) = Probabilidad (*odds*) Post-test

Para una fácil interpretación del resultado del test existe una representación gráfica, el Nomograma de *Fagan*, usado para interpretar las razones de verosimilitud donde, trazando una línea entre la probabilidad pre-test que generalmente se asocia a la prevalencia de la enfermedad y el LR positivo o negativo para enfermedad se obtiene en el otro extremo la probabilidad post-test (ver *Figura 4*). La razón de verosimilitud de un test negativo LR (-) cae entre 0 y 1, y la razón de verosimilitud de un test positivo LR (+) cae entre 1 e infinito. Cuanto más cerca de 0 se encuentre un test con resultado negativo, más fuerte o exacto es el test e inversamente cuanto más elevado sea el valor del LR de un test positivo, mayor validez poseerá. Un test positivo con un LR de 1 es completamente inútil.

Los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) expresan la estimación próxima de un valor de la probabilidad post-test dado el resultado del test para detectar la enfermedad que en realidad es una probabilidad condicional. El VPP corresponde a la probabilidad de que con un resultado positivo del test, este efectivamente sea correcto, es decir, el paciente tiene la enfermedad. El VPN, se refiere al grado de exactitud de la certeza con que con un test negativo el paciente efectivamente esté libre de enfermedad²⁰¹.

En nuestro trabajo, la evaluación del test Oviedo posee un VPP de 94,74% y VPN de 84,93% para el diagnóstico de desnutrición. La crítica a estas estimaciones podría ser la variabilidad de la prevalencia en diferentes estudios, que como se ha expuesto anteriormente, estos parámetros se ven influidos por la prevalencia de la enfermedad en el grupo estudiado. Por ello se utilizan las razones de verosimilitud como parámetro para la comparación de test diagnósticos, porque éstos no varían con la prevalencia de la enfermedad.

En el test Oviedo, que consiste en establecer el estado nutricional en base al porcentaje de pérdida de peso y a parámetros analíticos como el número de linfocitos totales, el colesterol total y la prealbúmina, transferrina y prealbúmina, podemos evaluar los resultados para pacientes con una probabilidad pre-test de desnutrición de 42,34%, así estimando las razones de verosimilitud (LR) LR(+) de 24,51, la probabilidad post-test positiva para desnutrición se incrementa a 94,74% y para un test negativo con LR(-) de 0,24 baja a un 15,07% (probabilidad complementaria del VPN). Estos resultados son suficientemente fuertes para diagnosticar enfermedad si el test es positivo o elevar esta a un 94,74% de acuerdo a su resultado positivo para determinar acción o tratamiento y hasta un 84,93% si es negativo, para determinar exclusión de enfermedad^{198,201,202}.

En este mismo estudio se han analizado otros métodos de diagnóstico de desnutrición, ya ampliamente validados para los pacientes oncológicos como es el caso de la VGS y MST. Estos test presentan índices diagnósticos similares. Para la VGS se obtiene un LR(+) de 4,54 y la probabilidad post-test sube a 76,92% si el test es positivo información y con LR(-) de 0.18 disminuye a un 11,86% si el test es negativo. Para el caso del MST obtenemos un LR(+) de 3,4 y la probabilidad post-test sube a 71,43% en el caso de que el test resulte positivo y con LR(-) de 0,2 disminuye a un 12,73%. En ambos casos, para la muestra seleccionada, los índices de fiabilidad diagnóstica resultan ligeramente inferiores a los del test Oviedo.

El análisis de otros test de diagnóstico de desnutrición, no validados en la literatura médica para pacientes oncológicos, como la MNA y FILNUT, mostró resultados muy inferiores a los de estos tres métodos. Ello quizás debido a que fueron confeccionados para diagnosticar desnutrición en otro tipo de pacientes distintos a los oncológicos, como los pacientes geriátricos o los hospitalizados.

El uso de las LR tiene dos poderosas razones diagnósticas, la primera es que tiene relación con su manera vertical de cálculo, que de forma similar a la sensibilidad y especificidad no necesitan variar significativamente con los cambios de la prevalencia de la enfermedad a diferencia de los valores predictivos. Incluso tienen mejor estabilidad que la sensibilidad y especificidad con los cambios de prevalencia. Segundo, pueden ser estimados para diferentes niveles de signos, síntomas o resultados del test y no solo en dos niveles fijos como se obtienen en una tabla de contingencia de 2x2, incrementando así significativamente la información diagnóstica obtenida. De esta manera las razones de verosimilitud pueden subdividir a los pacientes sometidos al test en diferentes categorías (según su riesgo de enfermedad, prevalencia o incidencia) y distingue muy bien entre ellos el comportamiento del test.

Existe una importante iniciativa en cómo la información debe ser publicada tanto en la evaluación de la exactitud como en la selección de los test diagnósticos. Esto corresponde al grupo o iniciativa STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic*

Accuracy), que fija los estándares para informes de exactitud diagnóstica liderados por el departamento de Epidemiología Clínica de la Universidad de Ámsterdam. Ellos proponen un diagrama de flujo y una lista limitada de requisitos para la publicación de la literatura de validez y exactitud de test de diagnósticos²⁰³. En este sentido, y para una lectura crítica de los artículos médicos que validan test diagnósticos, es interesante tener en cuenta que no siempre están disponibles los datos que nos informan sobre la validez de estos estudios.

5.4. Utilidad del test Oviedo.

La razón por la que surge la idea de buscar un algoritmo sencillo para el diagnóstico de la desnutrición en el paciente oncológico de cabeza y cuello es la dificultad que encuentra frecuentemente el clínico para la aplicación de los test actualmente validados para este fin.

Basándonos en la búsqueda de la sencillez, objetividad, reproducibilidad y eficacia, se escogen parámetros analíticos que reflejan el estado nutricional, como son la albúmina, prealbúmina, colesterol total, linfocitos totales y transferrina plasmática. Como parámetro clínico de fácil obtención y reproducibilidad se elige el porcentaje de pérdida de peso referido, respecto al habitual. En el análisis de todos estos parámetros con relación al patrón de referencia se obtiene una relación estadísticamente significativa con el estado nutricional. Sin embargo, analizados todos los parámetros en su conjunto se decide excluir la transferrina plasmática, pues aporta poca información al algoritmo que proponemos y que constituye el test Oviedo.

De entre los índices analizados, destacamos por su importancia en la comparación de métodos diagnósticos la razón de verosimilitud, el área bajo la curva de ROC y el índice de *Youden*. Todos ellos muestran la elevada fiabilidad del test propuesto y denominado por nosotros test Oviedo. Teniendo en cuenta que la probabilidad post-prueba es lo más interesante desde el punto de vista de la aplicación clínica, destaca el VPP del test Oviedo que alcanza el 94,74%, y su VPN es del 84,93%. Estos resultados aplicados a la práctica clínica pueden interpretarse como que la probabilidad de hallar un resultado positivo en un paciente desnutrido es el 94,74%, y la de hallar un resultado negativo en un paciente sano es del 84,93%. Se puede considerar que estos datos son muy aceptables, y el VPP del test Oviedo superior a todos los demás métodos diagnósticos analizados en este estudio. Existen en la literatura médica otros muchos métodos de diagnóstico de desnutrición, pero se han incluido en el estudio los que más frecuentemente se utilizan hoy en día en la práctica clínica.

Si a estos elevados índices sumamos la rapidez con la que puede realizarse el test en la consulta médica, su reproducibilidad y sencillez, tendremos una útil herramienta para diagnosticar desnutrición en nuestros pacientes. Teniendo en cuenta el no menos importante factor económico, este test se aplica a partir de una analítica hemática básica y una toma de peso. Esto elimina la necesidad de contar con personal específicamente entrenado para la aplicación de cuestionarios y la toma de medidas antropométricas.

Por lo tanto el test Oviedo constituye una herramienta sencilla, rápida y eficaz que puede utilizarse para identificar a los pacientes desnutridos. Los índices de fiabilidad diagnóstica de este método son similares a la de los clásicamente métodos VGS y MST.

Incluso se puede asegurar que mejoran con nuestro test, lo que puede estar en relación con el tipo de pacientes incluidos en el estudio, ya que en nuestro estudio se limitó a pacientes oncológicos de cabeza y cuello, mientras que tanto la VGS como la MST se validaron para pacientes oncológicos con tumores en distintas localizaciones.

Constituye un test igualmente aplicable a pacientes que aún presentando obesidad pueden padecer desnutrición. Se encontraron valores más elevados de IMC en pacientes bien nutridos, pero hay que señalar que hasta un 10 % de los pacientes malnutridos presentaban algún grado de obesidad, con un IMC superior a 25. El test Oviedo detectó un 7% de pacientes obesos con desnutrición.

5.5. Aplicaciones del test Oviedo.

Seguimos utilizando para estudios masivos el esquema clásico de actuación para el diagnóstico individualizado de la desnutrición, más o menos simplificados, válidos para la valoración del estado de nutrición del individuo, pero demasiado engorrosos para su aplicación a colectividades.

Varios métodos simplificados de este tipo se propusieron como procedimientos de cribado (MNA, Valoración Global Subjetiva, etc.), pero ninguno puede prosperar por los requerimientos de tiempo que han de dedicarles personas con un cierto grado de especialización. Son útiles para estudios epidemiológicos, pero no aplicables en la práctica diaria.

Existen herramientas de filtrado o screening pero su utilización sólo es aplicable a la realización de estudios clínicos. En la práctica asistencial resultan prohibitivos ante la falta de personal, medios, preparación y tiempo que requiere la práctica de una anamnesis, una encuesta o la exploración antropométrica.

En el caso del test Oviedo sería suficiente con que a cada paciente se le realice al principio del tratamiento un control analítico básico y la medida de su peso. Posteriormente se puede repetir a lo largo del tratamiento tantas veces como fuera necesario. Sin embargo, durante su aplicación se han puesto de manifiesto problemas ocasionales en su aplicación, más relacionados con la organización del Servicio de Oncología Radioterápica, como es la necesidad de que los pacientes acudan en ayunas en horario de mañanas para la extracción de la muestra de sangre para los análisis bioquímicos.

A priori, el test Oviedo está basado en parámetros no oncológicos, aunque está demostrada su alteración en procesos neoplásicos. De igual forma, los métodos de detección de desnutrición que actualmente se utilizan en la práctica clínica oncológica están basados en datos antropométricos, bioquímicos y de la anamnesis realizada a los pacientes.

Si bien los resultados que nos ofrece el test Oviedo no se pueden extrapolar a todo tipo de pacientes oncológicos, según el estudio estadístico de inferencia si que es válido y aplicable a los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Sería objetivo de otros estudios comprobar su validez en el resto de patologías tumorales.

Está demostrado que la desnutrición encarece el proceso asistencial al incrementar la morbilidad, las complicaciones postoperatorias, la estancia hospitalaria y la frecuencia de reingresos. Todo ello hasta el punto de que incluso sólo en el plano económico estaría sobradamente justificado el abordaje de la prevención y tratamiento precoz de la desnutrición en nuestros enfermos. Para ello sería imprescindible, como primer paso, contar con una herramienta útil para su diagnóstico.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes desnutridos presentaron un porcentaje de pérdida de peso superior a la de aquellos sin desnutrición, y éste fue aumentando conforme avanzó el tratamiento oncológico (un mayor porcentaje de pérdida de peso no es sinónimo de desnutrición).
- 2.- Los pacientes malnutridos presentaron menor índice de masa corporal y otras medidas antropométricas en relación a la población general.
- 3.- Los percentiles correspondientes a la circunferencia muscular del brazo no obtuvieron relación estadísticamente significativa con el estado nutricional.
- 4.- La prevalencia de desnutrición previa al inicio de la radioterapia fue del 27%, y al final del tratamiento del 70%.
- 5.- Casi la mitad de los pacientes que partieron de un buen estado nutricional antes de comenzar el tratamiento pasaron a estar desnutridos en la evaluación final. La tercera parte de los pacientes estudiados mantuvo el diagnóstico de desnutrición desde el comienzo hasta el final de la terapia.
- 6.- Tanto la albúmina como la prealbúmina resultaron ser parámetros analíticos con una especificidad elevada pero baja sensibilidad. Los parámetros analíticos, en conjunto, mostraron una elevada sensibilidad, pero baja especificidad por sí solos. Sin embargo, combinados con el porcentaje de pérdida de peso y el Índice de Riesgo Nutricional, elevan los valores de los índices diagnósticos, dando como resultado el propuesto “test Oviedo”.
7. El test Oviedo clasifica los pacientes con pérdida de peso >10% más la albúmina plasmática y aquellos con pérdidas >5% con el colesterol, linfocitos y prealbúmina. Este test ha demostrado ser un método eficaz, simple y rápido para el diagnóstico de desnutrición en el paciente oncológico de cabeza y cuello, siendo su eficacia similar a los clásicos métodos de Valoración Global Subjetiva y *Malnutrition Screening Tool*.
- 8.- La herramienta informática que incluye el test Oviedo facilita el desarrollo del método de diagnóstico de desnutrición, haciéndolo más sencillo, eficaz y fácilmente reproducible.
- 9.- Los métodos FILNUT® y *Mini Nutritional Assessment* ofrecen una fiabilidad diagnóstica baja, mientras que los métodos *Malnutrition Screening Tool*, Valoración Global Subjetiva y test Oviedo, presentan una elevada fiabilidad para el diagnóstico de desnutrición del paciente oncológico de cabeza y cuello.
- 10.- La MST, es un método rápido, sencillo y barato, pero no puede considerarse como test de diagnóstico de desnutrición, sino de cribaje, debido a que presenta un elevado valor predictivo negativo, pero insuficiente valor predictivo positivo.
- 11.- Aunque la VGS se ha demostrado un eficaz método para diagnosticar la desnutrición en el paciente oncológico, presenta el inconveniente de requerir personal adiestrado y elevada carga horaria para su aplicación, sin desechar la necesidad de realizar analítica plasmática.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Hernandez Barrera V, Lope V, Suárez B. State of cancer in Spain: incidence. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27:165-173.
- ² Souba WW. Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 2841-2857.
- ³ Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB. Desnutrición energético-proteica. En: Mason JB, Rosenberg IH (eds). *Principios de Medicina Interna*. Vol 1, 13ª Ed. Interamericana. Madrid 1994; 72: 512-518.
- ⁴ Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:221-234.
- ⁵ García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp* 2006; 21(Supl 3): 10-16.
- ⁶ Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract* 1994; 2:123-131.
- ⁷ Tisdale MJ: The “cancer cachectic factor”. *Support Care Cancer* 2003; 11:73-8.
- ⁸ Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
- ⁹ Dudrick SJ, Brown W, Biggs CG. Nutritional management of patients with head and neck tumors. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD (eds). *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 45-58.
- ¹⁰ Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research. *Nutr Rev* 1999; 57:201-214.
- ¹¹ Harries M, Lund VJ. Head and neck surgery in the elderly: a maturing problem. *J Laryngol Otol* 1989; 103:306-309.
- ¹² Hussain M, Kish JA, Crane L, Uwayda A, Cummings G, Ensley JF, Tapazoglou E, al-Sarraf M. The role of infection in the morbidity and mortality of patients with head and neck cancer undergoing multimodality therapy. *Cancer* 1991; 67:716-721.

-
- ¹³ Tchekmedyian NS. Costs and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9:79-84.
- ¹⁴ Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-165.
- ¹⁵ Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 830-848.
- ¹⁶ Session RB, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the oral cavity. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 802-829.
- ¹⁷ Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 741-801.
- ¹⁸ Califano JA, Sidransky D. Molecular biology of head and neck cancer. En: Harrison LB, Session RB, Hong WK (eds). *Head and Neck Cancer*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; 3-10.
- ¹⁹ Chang F, Syrjänen S, Syrjänen K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995; 13:1009-1022.
- ²⁰ Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:184-194.
- ²¹ Sessions RB, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the larynx and hypopharynx. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 735-740.
- ²² Sobin LH, Wittekind Ch. En: *TMN Classification of Malignant Tumours*. New York: Wiley-Liss, 2002; 21-56.
- ²³ Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti. En: *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7nd ed: New York, NY Springer-Verlag, 2010.
- ²⁴ Wong S, Sixel KE. An asymmetric half-wedged field technique for the treatment of inferiorly extended head and neck cancers. *Med Dosim* 1995; 20(4):237-242.
- ²⁵ May BC, Blackwell CR, Kazemba BD, et al. Post-operative irradiation techniques for advanced larynx and hypopharynx cancer: A dosimetric comparison using anthropomorphic phantoms. En: *Proceedings of the 38th Annual ASTRO Meeting*. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 339.

- ²⁶ Marsh L, Eisbruch A, Watson B, Martel MK. Treatment planning for parotid sparing in the patient requiring bilateral neck irradiation. *Med Dosim* 1996; 21:7-13.
- ²⁷ Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, Ten Haken RK, Marsh LH, Wolf GT, Esclamado RM, Bradford CR, Terrell JE, Gebarski SS, Lichter AS. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:469-480.
- ²⁸ Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:7-16.
- ²⁹ Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Maor MH, Morrison WH, Wendt CD, Brown BW. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1339-1345.
- ³⁰ Peters LJ. Accelerated fractionation using the concomitant boost: a contribution of radiobiology to radiotherapy. *BJR Suppl.* 1992; 24:200-203.
- ³¹ Wang CC, Martins P, Nackfoor B, et al. Does «up front boost» accelerated hyperfractionated radiation therapy affect local control of T3 carcinomas of the head and neck?. In: *Proceedings of the 38th Annual ASTRO Meeting.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:334.
- ³² Wang CC, Efid J, Nakfoor B, Martins P. Local control of T3 carcinomas after accelerated fractionation: a look at the "gap". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:439-41.
- ³³ Saunders MI, Dische S, Grosch EJ, Fermont DC, Ashford RF, Maher EJ, Makepeace AR. Experience with CHART. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:871-878.
- ³⁴ Shah N, Saunders MI, Dische S. A pilot study of postoperative CHART and CHARTWEL in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12:392-396.
- ³⁵ [No authors listed]. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1685-1690.
- ³⁶ Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, Dimery IW, Earley CL, Garden AS, Michaelson J, Morrison WH, Kramer A, Byers R. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck* 1994; 16:39-44.
- ³⁷ Tannock IF, Cummings BJ. Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: no way to preserve a larynx. *J Clin Oncol* 1992 Feb; 10(2):343-345.

- ³⁸ Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
- ³⁹ Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, Shah AC, Vlastou C, Haria CD, Damm C, Carter SG, Hines JD. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; 15; 65(8):1685-1691.
- ⁴⁰ Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, Shott S, Vokes E, Showel JL, Hutchinson JC, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(2):385-395.
- ⁴¹ Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(4):737-742.
- ⁴² Al-Sarraf M. Chemotherapeutic management of head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6(3):181-198.
- ⁴³ Tennvall J, Albertsson M, Biörklund A, Wennerberg J, Anderson H, Andersson T, Elnér A, Mercke C. Induction chemotherapy (cisplatin + 5-fluorouracil) and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck *Acta Oncol*. 1991; 30(1):27-32.
- ⁴⁴ Lewin F, Damber L, Jonsson H, Andersson T, Berthelsen A, Biörklund A, Blomqvist E, Evensen JF, Hansen HS, Hansen O, Jetlund O, Mercke C, Modig H, Overgaard M, Rosengren B, Tausjö J, Ringborg U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol* 1997; 43(1):23-28.
- ⁴⁵ Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(8):1592-1599.
- ⁴⁶ Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli MR, Cavallari M, Scala M, Guenzi M, Siragusa A, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 1991; 67(4):915-921.
- ⁴⁷ Merlano M, Benasso M, Corvò R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, Margarino G, Bonelli L, Santi L. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(9):583-589.
- ⁴⁸ Adelstein DJ, Kalish LA, Adams GL, Wagner H Jr, Oken MM, Remick SC, Mansour EG, Haselow RE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally

unresectable squamous cell head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2136-2142.

⁴⁹ Mauer AM, Masters GA, Haraf DJ, Hoffman PC, Watson SM, Golomb HM, Vokes EE. Phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):159-164.

⁵⁰ El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):838-847.

⁵¹ Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355(9208):949-955.

⁵² Bumpous JM, Snyderman CH. Nutritional considerations in patients with cancer of the head and neck. En: Myers EN, Suen JY (eds.). *Cancer of the head and neck*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 105-116.

⁵³ Sheldon JM, Shike M. Chapter 10. Nutritional Management of patients with head and neck cancer. En: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (eds.). *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1999; 169-177.

⁵⁴ Schattner M. Enteral nutritional support of the patient with cancer: route and role. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(4):297-302.

⁵⁵ Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control* 2002; 9(5):400-409.

⁵⁶ Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000; 27(1):64-88.

⁵⁷ Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(4):427-434.

⁵⁸ Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(10):2036-2046.

⁵⁹ Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4(11):686-694.

⁶⁰ Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Bellantone R, Pacelli F, Busquets S, Argilés J, Lopez-Soriano FJ, Civello IM, Baccino FM, Rossi Fanelli F, Doglietto GB. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(5):1518-1523.

- ⁶¹ Busquets S, Aranda X, Ribas-Carbó M, Azcon-Bieto J, López-Soriano FJ, Argilés JM. Tumour necrosis factor-alpha uncouples respiration in isolated rat mitochondria. *Cytokine* 2003; 22(1-2):1-4.
- ⁶² Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F, Rossi Fanelli F, Doglietto GB, Baccino FM. Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Ann Surg* 2003; 237(3):384-389.
- ⁶³ Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM Jr, Soori GS, Wender DB, Fitch TR, Novotny PJ, Loprinzi CL. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007; 110(6):1396-1403.
- ⁶⁴ Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7(2):175-183.
- ⁶⁵ Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):1-12.
- ⁶⁶ Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66(3):253-262.
- ⁶⁷ Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346.
- ⁶⁸ Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4):277-284.
- ⁶⁹ Yeoh A, Gibson R, Yeoh E, Bowen J, Stringer A, Giam K, Logan R, Keefe D. Radiation therapy-induced mucositis: relationships between fractionated radiation, NF-kappaB, COX-1, and COX-2. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(8):645-651.
- ⁷⁰ González-Baron M, Martín Jiménez M. El dolor en el paciente oncológico. En: Díaz Rubio E (ed.). *Tratamiento sintomático del paciente canceroso*. Madrid: ELA, 1996; 145-157.
- ⁷¹ Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet*. 1992; 339(8800):1026-1031.
- ⁷² Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona: MCR. 1995; 9-25.
- ⁷³ Chang VT, Janjan N, Jain S, Chau C. Update in cancer pain syndromes. *J Palliat Med* 2006; 9(6):1414-1434.
- ⁷⁴ Schäfers M, Sommer C. Anticytokine therapy in neuropathic pain management. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(11):1613-1627.

- ⁷⁵ Ledebner A, Jekich BM, Sloane EM, Mahoney JH, Langer SJ, Milligan ED, Martin D, Maier SF, Johnson KW, Leinwand LA, Chavez RA, Watkins LR. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. *Brain Behav Immun* 2007; 21(5):686-698.
- ⁷⁶ Milligan ED, Sloane EM, Langer SJ, Cruz PE, Chacur M, Spataro L, Wieseler-Frank J, Hammack SE, Maier SF, Flotte TR, Forsayeth JR, Leinwand LA, Chavez R, Watkins LR. Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Mol Pain* 2005; 1:9.
- ⁷⁷ Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000; 51:29-57.
- ⁷⁸ Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebner A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the "bad guys": implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun* 2007; 21(2):131-146.
- ⁷⁹ Lu CH, Chao PC, Borel CO, Yang CP, Yeh CC, Wong CS, Wu CT. Preincisional intravenous pentoxifylline attenuating perioperative cytokine response, reducing morphine consumption, and improving recovery of bowel function in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Anesth Analg* 2004; 99(5):1465-1471.
- ⁸⁰ Feyer PC, Stewart AL, Titlbach OJ. Aetiology and prevention of emesis induced by radiotherapy. *Support Care Cancer* 1998; 6(3):253-260.
- ⁸¹ Maranzano E. Radiation-induced emesis: a problem with many open questions. *Tumori* 2001; 87(4):213-218.
- ⁸² Alvarez Hernández J, Muñoz Carmona D, Planas Vila M, Rodríguez Rodríguez I, Sánchez Rovira P, Seguí Palmer MA. Guía multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer. *Prodrug Multimedia* 2008.
- ⁸³ Chacon JI, Gonzalez Barón M, Espinosa E. Antiemesis de tumores de cabeza y cuello. En: Gonzalez Barón M. *Cáncer de cabeza y cuello*. Madrid: Ediciones Ergón 1995; 10:181-203.
- ⁸⁴ Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL Jr. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249(6):751-757.
- ⁸⁵ Massie MJ, Holland JC. Overview of normal reactions and prevalence of psychiatric disorders. En: Holland JC, Rowland JH (eds). *Handbook of Psychooncology: Psychological Care of Patient With Cancer*. New York, NY: Oxford University Press, 1989; 273-282.

- ⁸⁶ Bisson JI, Chubb HL, Bennett S, Mason M, Jones D, Kynaston H. The prevalence and predictors of psychological distress in patients with early localized prostate cancer. *BJU Int* 2002; 90(1):56-61.
- ⁸⁷ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4th rev. Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- ⁸⁸ Lai JS, Cella D, Peterman A, Barocas J, Goldman S. Anorexia/cachexia-related quality of life for children with cancer. *Cancer* 2005; 104(7):1531-1539.
- ⁸⁹ Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella C, Planás M, Mokoroa A, Pereyra F, Martín Palmero A. Assessment of a malnutrition screening tool in cancer patients. *Nutr Hosp* 2010; 25(3):400-405.
- ⁹⁰ Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AM, Bellisle F, Khayat D, Faurion A. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer* 2004; 12(8):571-576.
- ⁹¹ Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51.
- ⁹² Saito T, Kuwahara A, Shimoda K, Kinoshita T, Nakamura A, Miyahara M, Kobayashi M. Factors contributing to deficiencies in cell-mediated immunity in esophageal cancer patients. *Surg Today* 1992; 22(3):248-252.
- ⁹³ Edén E, Edström S, Bennegård K, Scherstén T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res* 1984; 44(4):1718-1724.
- ⁹⁴ Fearon KC, Hansell DT, Preston T, Plumb JA, Davies J, Shapiro D, Shenkin A, Calman KC, Burns HJ. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure in patients with cancer. *Cancer Res* 1988; 48(9):2590-2595.
- ⁹⁵ Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R, Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. Hiltander A, Drott C, Komer U, et al. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1991; 27(1):9-15.
- ⁹⁶ Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983; 197(2):152-162.
- ⁹⁷ Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991; 51(22):6138-6141.
- ⁹⁸ Nixon DW, Kutner M, Heymsfield S, Foltz AT, Carty C, Seitz S, Casper K, Evans WK, Jeejeebhoy KN, Daly JM, et al. Resting energy expenditure in lung and colon cancer. *Metabolism* 1988; 37(11):1059-1064.

- ⁹⁹ Argilés JM, Busquets S, López-Soriano. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6(4):401-406.
- ¹⁰⁰ Argilés JM, López-Soriano J. New Mediators in Cancer Cachexia. En: Mason J, Nitemberg G. *Cancer & Nutrition: Prevention and Treatment*. Switzerland: Nestlé Ltd. S Karger, 2000.
- ¹⁰¹ Barber MD. The Pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr Clin Pract* 2002; 17(4):203-209.
- ¹⁰² Rossi-Fanelli F, Cascino A, Muscaritoli M. Abnormal substrate metabolism and nutritional strategies in cancer management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15(6):680-683.
- ¹⁰³ García Candela C, Sastre Gallego A. *Soporte nutricional en el paciente oncológico*. Madrid: You and US. SA, 2002.
- ¹⁰⁴ Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, et al. Muscle wasting associated with cancer cachexia is linked to an important activation of the ATP-dependent ubiquitin-mediated proteolysis. *Int J Cancer* 1995; 61(1):138-141.
- ¹⁰⁵ Ottery F. Supportive nutritional management of the patient with pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10(9 Suppl):26-32.
- ¹⁰⁶ Ovesen L, Hannibal J, Mortensen EL. The interrelationship of weight loss, dietary intake and quality of life in ambulatory patients with cancer of lung, breast and ovary. *Nutr Cancer* 1993; 19(2):159-167.
- ¹⁰⁷ Bokhorst-de Van der Schuer MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik Dj, Quak JJ, Van Leeuwen PA. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19(6):437-444.
- ¹⁰⁸ Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34(4):503-509.
- ¹⁰⁹ van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997; 19(5):419-425.
- ¹¹⁰ Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(3):683-706.

- ¹¹¹ Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, Løber J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. *Acta Chir Scand* 1982;148(4):363-366.
- ¹¹² Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000; 14(5):363-374.
- ¹¹³ Henry CJ, Hayter J, Rees DG. The constancy of basal metabolic rate in free-living male subjects. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43(10):727-731.
- ¹¹⁴ Elia M. Hunger disease. *Clin Nutr* 2000; 19(6):379-386.
- ¹¹⁵ Zeiderman MR, McMahon MJ. The role of objective measurement of skeletal muscle function in the pre-operative patient. *Clin Nutr* 1989; 8(3):161-166.
- ¹¹⁶ Brough W, Horne G, Blount A, Irving MH, Jeejeebhoy KN. Effects of nutrient intake, surgery, sepsis, and long term administration of steroids on muscle function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6553):983-988.
- ¹¹⁷ Jeejeebhoy KN. The functional basis of assessment. In: Kiney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL, Owen E (eds). *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Philadelphia: Saunders 2001; 739-751.
- ¹¹⁸ Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 1978; 95(5):584-594.
- ¹¹⁹ Brookes GB, Clifford P. Nutritional status and general immune competence in patients with head and neck cancer. *J R Soc Med* 1981; 74(2):132-139.
- ¹²⁰ Iida K, Kadota J, Kawakami K, Shirai R, Abe K, Yoshinaga M, Iwashita T, Matsubara Y, Ishimatsu Y, Ohmagari K, Kohno S. Immunological function and nutritional status in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 46(28):2476-2482.
- ¹²¹ Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SJ, Ogden JM. The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(2):191-196.
- ¹²² Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Res* 2002; 22(6B):3661-3668.
- ¹²³ Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist* 2004; 9(2):207-216.
- ¹²⁴ Brown PA. Nutrition and cancer. *Medsurg Nurs* 1999; 8(6):333-345; quiz 346-347.

- ¹²⁵ Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Ausàs I, Ginesta Nus C, Melus Moreno MR, Salvá Lacombe JA. New norms and advices in the evaluation of anthropometric parameters in our population: adipose tissue-muscle index, weight indices and percentile tables of anthropometric data useful in nutritional assessment. *Med Clin (Barc)* 1988; 91(6):223-236.
- ¹²⁶ Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(5):184-196.
- ¹²⁷ Swails WS, Samour PQ, Babineau TJ, Bistrrian BR. A proposed revision of current ICD-9-CM malnutrition code definitions. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(4):370-373.
- ¹²⁸ Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001; 17(1 Suppl):S1-20.
- ¹²⁹ Santana Porbén S. Comments to Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987; 11(1):8-13. *Nutr Hosp* 2008; 23(4):395-399.
- ¹³⁰ Lipkin EW, Bell S. Assessment of nutritional status. The clinician's perspective. *Clin Lab Med* 1993; 13(2):329-352.
- ¹³¹ Reeds PJ, Laditan AA. Serum albumin and transferrin protein-energy malnutrition. Their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. *Br J Nutr* 1976; 36(2):255-263.
- ¹³² Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4(5):450-454.
- ¹³³ Seltzer MH, Slocum BA, Cataldi-Betcher EL, Fileti C, Gerson N. Instant nutritional assessment: absolute weight loss and surgical mortality. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6(3):218-221.
- ¹³⁴ Tuchschnid Y, Tschantz P. Complications in gerontologic surgery: role of nutritional status and serum albumin. *Helv Chir Acta* 1992; 58(6):771-774.
- ¹³⁵ Apelgren KN, Rombeau JL, Twomey PL, Miller RA. Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982; 10(5):305-307.
- ¹³⁶ Leite JF, Antunes CF, Monteiro JC, Pereira BT. Value of nutritional parameters in the prediction of postoperative complications in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 1987; 74(5):426-429.

- ¹³⁷ Brenner U, Müller JM, Keller HW, Walter M, Thul P. Comparison of prognostic nutrition indices in preoperative detection of risk patients. A prospective trial. *Infusionsther Klin Ernähr* 1987; 14(5):215-221.
- ¹³⁸ McKone TK, Davis AT, Dean RE. Fibronectin. A new nutritional parameter. *Am Surg* 1985; 51(6):336-339.
- ¹³⁹ Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 495-533.
- ¹⁴⁰ Roza AM, Tuitt D, Shizgal HM. Transferrin--a poor measure of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8(5):523-528.
- ¹⁴¹ Thean K, Yo SL, Nambiar R, Lim PH, Tan IK. The use of serum transferrin in the evaluation of protein-calorie malnutrition in cancer patients. *Ann Acad Med Singapore* 1988; 17(1):124-128.
- ¹⁴² Pittoni G, Davià G, Duse G, Segatto A, De Bianchi E, Valenti S. TSF, RBP and TBPA as nutritional indices in surgical patients with gynecological cancer. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1989; 16(1):48-51.
- ¹⁴³ Tuten MB, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9(6):709-711.
- ¹⁴⁴ Fletcher JP, Little JM, Guest PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(2):144-147.
- ¹⁴⁵ Inoue Y, Nezu R, Matsuda H, Takagi Y, Okada A. Rapid turnover proteins as a prognostic indicator in cancer patients. *Surg Today* 1995; 25(6):498-506.
- ¹⁴⁶ Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, De Visscher M. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 1975; 63(1):61-67.
- ¹⁴⁷ Young GA, Hill GL. Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1978; 31(3):429-435.
- ¹⁴⁸ Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 55(1):91-101.
- ¹⁴⁹ Müller JM, Keller HW, Brenner U, Walter M, Holzmüller W. Indications and effects of preoperative parenteral nutrition. *World J Surg* 1986; 10(1):53-63.
- ¹⁵⁰ Church JM, Hill GL. Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: dynamic nutritional assessment with plasma proteins. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(2):135-139.

- ¹⁵¹ Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, De Visscher M. The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 1975; 24(5):633-641.
- ¹⁵² Casati A, Muttini S, Leggieri C, Colombo S, Giorgi E, Torri G. Rapid turnover proteins in critically ill ICU patients. Negative acute phase proteins or nutritional indicators?. *Minerva Anestesiol* 1998; 64(7-8):345-350.
- ¹⁵³ Mainous MR, Deitch EA. Nutrition and infection. *Surg Clin North Am* 1994; 74(3):659-676.
- ¹⁵⁴ Chang RW. Nutritional assessment using a microcomputer. 1. Programme design. *Clin Nutr* 1984; 3(2):67-73.
- ¹⁵⁵ Chang RW, Richardson R. Nutritional assessment using a microcomputer. 2. Programme evaluation. *Clin Nutr* 1984; 3(2):75-82.
- ¹⁵⁶ Vellas B, Lauque S, Andrieu S, Nourhashemi F, Rolland Y, Baumgartner R, Garry P. Nutrition assessment in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4(1):5-8.
- ¹⁵⁷ Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status?. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):8-13.
- ¹⁵⁸ Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2):305-309.
- ¹⁵⁹ Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12(1 Suppl):S15-9.
- ¹⁶⁰ Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Semin Oncol* 1994; 21(6):770-778.
- ¹⁶¹ Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer* 1989; 63(2):330-334.
- ¹⁶² Persson C, Sjöden PO, Glimelius B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clin Nutr* 1999; 18(2):71-77.
- ¹⁶³ McMahon K, Decker G, Ottery FD. Integrating proactive nutritional assessment in clinical practices to prevent complications and cost. *Semin Oncol* 1998; 25(Suppl 6):20-27.
- ¹⁶⁴ Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1(1):11-22.

- ¹⁶⁵ Smith KG. Medical Nutrition Therapy Across the Continuum of Care. 2nd ed. Chicago, III. The American Dietetic Association, 1998.
- ¹⁶⁶ Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, González-Barón R. Subjective global assessment in neoplastic patients. *Nutr Hosp* 2003; 18 (6):353-357.
- ¹⁶⁷ Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(8):779-785.
- ¹⁶⁸ Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med*. 2002; 16(1):33-42.
- ¹⁶⁹ Polisena C. Nutrition concerns with the Radiation Therapy Patient. In: Polisena C (ed). *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. Chicago: The American Dietetic Association, 2000.
- ¹⁷⁰ Sánchez-Lara K, Turcott J, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D. Valoración Nutricional. En: Gómez Candela C (ed). *Pacientes Neoplásicos Adultos en Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto*. Barcelona: Glosa S.L; 2003; 35-43.
- ¹⁷¹ Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139(1):160-167.
- ¹⁷² Thompson JS, Beart RW Jr, Anderson CF. Limitations of nutritional assessment in predicting the outcome of colorectal operations. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(8):488-91.
- ¹⁷³ Jones TN, Moore EE, Van Way CW 3rd. Factors influencing nutritional assessment in abdominal trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7(2):115-116.
- ¹⁷⁴ The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325(8):525-532.
- ¹⁷⁵ Elmore MF, Wagner DR, Knoll DM, Eizember L, Oswalt MA, Glowinski EA, Rapp PA. Developing an effective adult nutrition screening tool for a community hospital. *J Am Diet Assoc*. 1994; 94(10):1113-1118, 1121; quiz 1119-1120.
- ¹⁷⁶ Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15(6):458-464.
- ¹⁷⁷ Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie DR, Mason BR. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *Australas Radiol* 1999; 43(3):325-327.

- ¹⁷⁸ Karnofsky DA. Determining the extent of the cancer and clinical planning for cure. *Cancer*. 1968; 22(4):730-4.
- ¹⁷⁹ World Health Organization: International histological classification of tumours, 2nd ed. Berlin-Heidelberg. New York: Springer-Verlag, 1988-1997.
- ¹⁸⁰ Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ* 1997; 315(7107):540-543.
- ¹⁸¹ Feinstein AR. Clinical biostatistics XXXI. On the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17(1):104-116.
- ¹⁸² Feinstein AR. Clinical Epidemiology. In: *The Architecture of Clinical Research*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1985.
- ¹⁸³ Mayer D. Evidence-based medicine. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 1):3-5.
- ¹⁸⁴ Pozo F. Utilización clínica de pruebas diagnósticas. En: *Tratado de epidemiología clínica*. Universidad de Alicante, 1996.
- ¹⁸⁵ Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975 Jul 31; 293(5):257.
- ¹⁸⁶ Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143(1):29-36.
- ¹⁸⁷ García de Lorenzo A, Alvarez J, Calvo MV, de Ulíbarri JI, del Río J, Galbán C, García Luna PP, García Peris P, La Roche F, León M, Planas M, Pérez de la Cruz A, Sánchez C, Villalobos JL. Conclusions of the II SENPE discussion forum on: hospital malnutrition. *Nutr Hosp* 2005; 20(2):82-87.
- ¹⁸⁸ de Ulíbarri Pérez JI, González-Madroño Giménez A, González Pérez P, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Mancha Alvarez-Estrada A, Díaz A. New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition. *Nutr Hosp* 2002; 17(4):179-188.
- ¹⁸⁹ Sabaté J. Estimating food consumption: methods and challenges. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(15):591-596.
- ¹⁹⁰ Gómez-Candela C, Rodríguez L, Luengo L, Zamora P, Celaya S, Zarazaga A. *Intervención Nutricional en el paciente Oncológico Adulto*. Barcelona: Editorial Glosa, 2003.
- ¹⁹¹ van Bokhorst-De van der Schuer MA, von Blomberg-van der Flier BM, Riezebos RK, Scholten PE, Quak JJ, Snow GB, van Leeuwen PA. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 1998; 17(3):107-111.

- ¹⁹² Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93(3):380-383.
- ¹⁹³ Copeland EM, Souchon EA, MacFadyen BV Jr, Rapp MA, Dudrick SJ. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to radiation therapy. *Cancer* 1977; 39(2):609-616.
- ¹⁹⁴ García Peris P, de la Cuerda Compes C, Cambor Álvarez M, Bretón Lesmes I: Soporte nutricional en patología del tracto digestivo superior: cáncer de cabeza y cuello. En: Hernández M, Sastre A (eds). *Tratado de Nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, 1999; 977-983.
- ¹⁹⁵ Vilches Y, González Barón M, Zamora P. Factores pronósticos del cáncer de cabeza y cuello. En: González Barón M et al. *Factores pronósticos en oncología*. Madrid: Interamericana-McGraw Hill, 1994; 55- 72.
- ¹⁹⁶ Vitello JM. Nutritional assessment and the role of preoperative parenteral nutrition in the colon cancer patient. *Semin Surg Oncol* 1994; 10(3):183-194.
- ¹⁹⁷ García de Lorenzo A, Alvarez J, Calvo MV, de Ulíbarri JI, del Río J, Galbán C, García Luna PP, García Peris P, La Roche F, León M, Planas M, Pérez de la Cruz A, Sánchez C, Villalobos JL. Conclusions of the II SENPE discussion forum on: hospital malnutrition. *Nutr Hosp*. 2005; 20(2):82-7.
- ¹⁹⁸ Dodd JD, MacEneaney PM, Malone DE. Evidence-based radiology: how to quickly assess the validity and strength of publications in the diagnostic radiology literature. *Eur Radiol* 2004; 14(5):915-922.
- ¹⁹⁹ Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987; 6(4):411-423.
- ²⁰⁰ Hanley JA. The place of statistical methods in radiology (and in the bigger picture). *Invest Radiol* 1989; 24(1):10-16.
- ²⁰¹ Phillips WC Jr, Scott JA. Medical decision making: practical points for practicing radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154(6):1149-1155.
- ²⁰² Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Differential diagnosis. En: Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI, (eds). *Medical Decision Making*. Boston: Butterworths 1988; 2: 9-26.
- ²⁰³ Douglas CD, Macpherson NE, Davidson PM, Gani JS. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *BMJ* 2000; 321(7266):919-22.