

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA****PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS  
MEDIANTE INMUNONUTRICIÓN****PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS  
THROUGH IMMUNONUTRITION****Autores:**

Miravet Gómez, Arturo <sup>a</sup>

Aquilué Ballarín, Marta <sup>b</sup>

Bellés Mirallés, Jessica <sup>c</sup>

a. Alumno del grado en enfermería Universitat Jaume I.

b. Unidad predepartamental de enfermería Universitat Jaume I.

c. Centro de Salud, Palleter, Castellón de la Plana.

Correo electrónico: ar.miravet@gmail.com

Puede citar este artículo como: Miravet Gómez A, Aquilué Ballarín M, Bellés Mirallés J. Prevención de las complicaciones postquirúrgicas mediante inmunonutrición. RECIEEN. 2018; 16. <https://doi.org/10.14198/recien.2018.16.06>



Este trabajo se publica bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## RESUMEN

**Introducción:** La inmunonutrición consiste en aportar al organismo aquellos nutrientes que vayan a ayudarlo a mejorar la función del sistema inmune y a la mejoría de la pérdida proteica por catabolismo, producida en el estrés metabólico generado en algunas situaciones fisiológicas específicas como cirugías mayores. Los nutrientes capaces de aportar efectos farmacológicos son la arginina, glutamina, ácidos w-3 y RNA.

**Objetivo:** evaluar la evidencia disponible en la efectividad de la inmunonutrición sobre las complicaciones postquirúrgicas.

**Metodología:** se planteó una pregunta clínica: ¿Cuál es la efectividad de la IN en la prevención de las complicaciones postquirúrgicas?; y se utilizó el sistema PICO para convertir la necesidad de conocimiento en una pregunta específica con cuatro componentes (Paciente, Intervención, Comparación y resultados). Se realizó una revisión integradora de la evidencia disponible en las bases de datos Pubmed, Proquest y CINAHL. Los artículos elegibles fueron evaluados mediante unas plantillas de lectura crítica de la red CASPe.

**Resultados:** la búsqueda proporcionó 128 estudios de los cuales 24 fueron elegibles para esta revisión. Después de aplicar los criterios de inclusión/exclusión y de eliminar aquellos que estuvieron repetidos.

**Conclusiones:** la inmunonutrición ha demostrado mejorar los resultados de complicaciones postquirúrgicas infecciosas como no infecciosas y los días de estancia hospitalaria. El periodo óptimo para su mayor efectividad es el perioperatorio, 5 o 7 días antes y en el postoperatorio inmediato hasta 5 o 7 días después de la cirugía. Las fórmulas más estudiadas y con mejores resultados son arginina, ácidos w-3 y RNA o arginina, glutamina y ácidos w-3.

**Palabras Clave:** Complicaciones Infecciosas Postoperatorias, Inmunonutrición, Inmunonutrición enteral.

**ABSTRACT**

**Introduction:** immunonutrition consist on providing the body with nutrients that will enhance the functioning of the immune system and will prevent protein loss by catabolism, produced by the metabolic stress generated in some specific physiological situations such as major surgeries. The nutrients capable of providing pharmacological effects are arginine, glutamine, w-3 acids and RNA.

**Objective:** to evaluate the available evidence on the effectiveness of immunonutrition on postoperative complications.

**Methods:** an integrative review of the available evidence in Pubmed, Proquest and CINAHL was performed. A clinical question was posed: What is the effectiveness of immunonutrition in the prevention of postsurgical complications? and the PICO system was used to convert the need for knowledge into a specific question with four components (Patient, Intervention, Comparison and results). Eligible articles were evaluated using critical reading templates of the CASPe network.

**Results:** the initial search resulted in 128 studies. After discarding the studies that were not focused in surgery and immunonutrition, 24 studies were finally selected.

**Conclusions:** immunonutrition has been shown to improve the results of postoperative complications, both infectious and non-infectious, and the hospital length of stay. The optimal period to boost its effectiveness is perioperative period, 5 or 7 days before and in the immediate postoperative period until 5 or 7 days after surgery. The more studied and effective are arginine, w-3 acids and RNA or arginine, glutamine and w-3 acids.

**Key Words:** Postoperative Infectious Complications, Immunonutrition, Enteral Immunonutrition.

## 1. INTRODUCCIÓN

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una de las complicaciones más frecuentes en cirugía, está asociada a una prolongación de la estadía hospitalaria, disminución de la calidad de vida y aumento de la morbilidad y del coste de la atención de la atención sanitaria. Los Centers for Disease Control (CDC) definen la ISQ como la infección que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella durante los 30 primeros días o hasta un año si se ha dejado un implante<sup>1,2</sup>. Los resultados del estudio EPINE-EPPS 2017, nos dicen que las ISQ son las que tienen mayor prevalencia, representando un 25,03% de todas las infecciones nosocomiales reportadas en los hospitales españoles<sup>3</sup>. En la tabla 1 se puede apreciar la distribución de localización de las infecciones nosocomiales.

**Tabla 1. Distribución de la localización de las infecciones nosocomiales.**

Localización	Infecciones nosocomiales N	Infecciones nosocomiales %	Infecciones nosocomiales prevalencia global y parcial %
<b>Resultados Globales</b>	<b>5273</b>	<b>100</b>	<b>8.55</b>
Urinarias	1019	19.32	1.65
Quirúrgicas	1320	25.03	2.14
Respiratorias	1044	19.80	1.69
Bacteriemias e infecciones asociada a catéter	796	15.10	1.29
Otras localizaciones	1094	20.75	1.77

N infecciones nosocomiales= Número de infecciones nosocomiales independientemente si un paciente tiene más de una infección.

Prevalencia global % = Número de infecciones o pacientes con infección multiplicado por 100 dividido por el total de pacientes hospitalizados.

Prevalencia parcial % = Fracción de la prevalencia global que corresponde a cada localización.

*Fuente: Estudio EPINE-EPPS 2017. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene.*

La inmunonutrición (IN) es un concepto relativamente nuevo. Fue definida por primera vez por McClave en 1992 como un medio hipotético para mantener la integridad intestinal, estimular el sistema inmune y prevenir la translocación bacteriana intestinal. El intestino es el regulador más importante de la respuesta inflamatoria, la suplementación oral o enteral debería preferirse a la nutrición

parenteral. El desuso del intestino aumenta la inflamación posterior a la lesión, la alimentación enteral temprana modula la producción de citocinas pro-inflamatorias y mejora la estructura y la función de la mucosa intestinal<sup>4</sup>.

La inmunonutrición consiste en aportar al organismo aquellos nutrientes que vayan a ayudarlo a mejorar la función del sistema inmune y a la mejoría de la pérdida proteica por catabolismo producida en el estrés metabólico generado en algunas situaciones fisiológicas específicas como cirugías mayores, paciente críticos, grandes quemados e incluso para mejorar la curación de heridas como grandes úlceras<sup>5-7</sup>.

Algunos nutrientes se han asociado con efectos de tipo farmacológico además del meramente nutritivo, por ello también se puede llamar farmaconutrición. Estos inmunonutrientes comprenden una amplia gama de moléculas que incluyen los aminoácidos (arginina y glutamina), ácidos grasos w-3 (DHA y EPA), vitaminas (C y E) y otras sustancias (nucleótidos y antioxidantes). Se pueden administrar por vía enteral o parenteral, siendo su objetivo no solamente proporcionar energía y nitrógeno, sino modular la respuesta inflamatoria posterior a la lesión y contrarrestar la deficiencia inmune postoperatoria, que en sí misma puede aumentar la susceptibilidad del paciente a las complicaciones postquirúrgicas<sup>5</sup>.

Hay diferentes fórmulas de IN enteral entre las que se combinan arginina, ácidos w-3 y RNA o arginina, glutamina y ácidos w-3. Las vías de administración de la IN pueden ser la vía parenteral o enteral (utilizando la vía oral o mediante sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea)<sup>4-7</sup>

La desnutrición afecta negativamente la función inmune, afectando los linfocitos T, el complemento, la fagocitosis, la quimiotaxis y la destrucción intracelular de bacterias. Cuando se acompaña de inflamación sistémica, la función inmune se deprime todavía más y hay una pérdida acelerada de masa muscular. Además de ser un factor que aumenta la morbimortalidad postoperatoria, la duración de la estancia hospitalaria y de los costos de la asistencia al paciente<sup>4</sup>.

La inflamación es una respuesta inmunológica inespecífica producida después de una agresión de cualquier etiología, mediada por factores humorales y celulares,

que intenta limitar y reparar la lesión producida. En ocasiones no se limita al punto lesionado y da lugar a una serie de síndromes que se presentan como un proceso lesivo de constante progresión. Es una respuesta inadecuada en intensidad y duración que, de no limitarse, culmina en el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO), fallo orgánico múltiple (SFMO) y exitus<sup>8</sup>.

El Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y la Sociedad Americana de Medicina crítica definieron como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) la respuesta orgánica a ciertos disparadores, clínicamente se manifiesta con dos o más de los siguientes criterios:

1. Temperatura corporal mayor que 38° o menor que 36°.
2. Frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos/minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto o PaCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg.
4. Presencia de Leucocitos mayor a 12.000 mm<sup>3</sup> o menor a 4.000 mm<sup>3</sup>, o más del 10% de neutrófilos inmaduros (cayados).

La infección, las quemaduras, la pancreatitis, el politraumatismo, la hemorragia subaracnoidea, la cirugía cardíaca, el daño tisular masivo y el estado de choque son los principales disparadores del SIRS en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>8-11</sup>.

Actualmente la IN no se aplica de manera sistemática, como cuidado para la prevención de las complicaciones postquirúrgicas, aunque se están haciendo muchos ECA con la IN para prevenir complicaciones postquirúrgicas. Hay programas para la prevención de complicaciones postquirúrgicas como los programas ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) y el S4S (Strong For Surgery), donde se ha aplicado conjuntamente la IN y estos programas aportando evidencias de que si hay menos complicaciones cuando se aplican conjuntamente.

Justificación: Las complicaciones postquirúrgicas son elevadas, siendo la infección del sitio quirúrgico, la infección nosocomial más prevalente en los hospitales españoles. Esto aumenta los gastos asociados a la asistencia sanitaria

de un paciente quirúrgico y complica su salud y su bienestar, así como la de sus familiares. Se pretende revisar la evidencia acerca de la IN para la prevención de las complicaciones postquirúrgicas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Evaluar la evidencia disponible en la efectividad de la inmunonutrición sobre las complicaciones postquirúrgicas.

### **Objetivos específicos:**

Determinar si la inmunonutrición puede reducir la tasa de infecciones del sitio quirúrgico.

Determinar en qué momento se debe administrar la inmunonutrición en el periodo preoperatorio, postoperatoria o perioperatorio.

Cuantificar aproximadamente cuánto debe durar la administración de la inmunonutrición para que sea efectiva.

## **METODOLOGÍA**

Se planteó una pregunta clínica y se utilizó el sistema PICO para convertir la necesidad de conocimiento en una pregunta específica con cuatro componentes (Paciente, Intervención, Comparación y resultados). La pregunta clínica fue: ¿Cuál es la efectividad de la IN en la prevención de las complicaciones postquirúrgicas?

Pacientes: Todos los que vayan a someterse a un proceso quirúrgico de cirugía mayor. Intervención: Dieta con suplementación de inmunonutrientes. Comparación: Dieta estándar Resultado: Prevención de las complicaciones postquirúrgicas.

Para poder resolverla, se realizó una revisión integradora de la literatura. Primero concretamos los descriptores a utilizar en la búsqueda bibliográfica sistematizada a través de una consulta mediante vocabulario estandarizado de los Medical Subjects Heading (MeSH) de la biblioteca nacional de EE.UU. y de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeSC) de la Biblioteca Virtual en Salud.

Obtenida una estrategia de búsqueda, se realizó en las siguientes bases de datos MEDLINE vía Pubmed, Proquest y CINAHL.

La búsqueda fue realizada con los siguientes descriptores: postoperative infectious complications, immunonutrition, enteral immunonutrition. Los operadores booleanos utilizados fueron AND y OR. La ecuación de búsqueda quedó de la siguiente manera: (((postoperative infectious complications) AND immunonutrition) OR enteral immunonutrition).

Criterios de inclusión: límite temporal últimos 5 años, en humanos, artículos en inglés o español y aquellos que en título o abstract tratarán de cirugía e inmunonutrición.

Criterios de exclusión: ensayos en fase 1 o 2, artículos que solo traten de IN no relacionándose con la cirugía.

Seleccionados los artículos, se realizó una lectura crítica utilizando las plantillas del programa de lectura crítica de la red CASPe<sup>12-15</sup>, los artículos fueron clasificados en tres grupos, evidencia baja, moderada y alta, para elaborar las conclusiones de revisión bibliográfica.

## RESULTADOS

En la base de datos Pubmed la búsqueda devolvió un total de 74 artículos, de los cuales, 21 fueron seleccionados por ser los que correlacionaban con nuestro tema de interés.

Búsqueda en Proquest (Health & Medical Collection), el criterio de búsqueda fue el mismo que para Pubmed, se utilizó la misma ecuación de búsqueda. El resultado de la búsqueda fue de 49 artículos, sirvieron 7 y de éstos desecharon 2 repetidos, 2 por comparar IN enteral con IN parenteral o nutrición parenteral estándar y 1 retirado por fallos metodológicos, nos sirven 2.

En la base de datos CINAHL la búsqueda primaria devolvió, 5 artículos, en una segunda revisión se descartaron 2 por estar repetidos y 2 más por no hablar de cirugía e inmunonutrición sirvió 1. Los resultados de la búsqueda bibliográfica se pueden ver en la tabla 2.

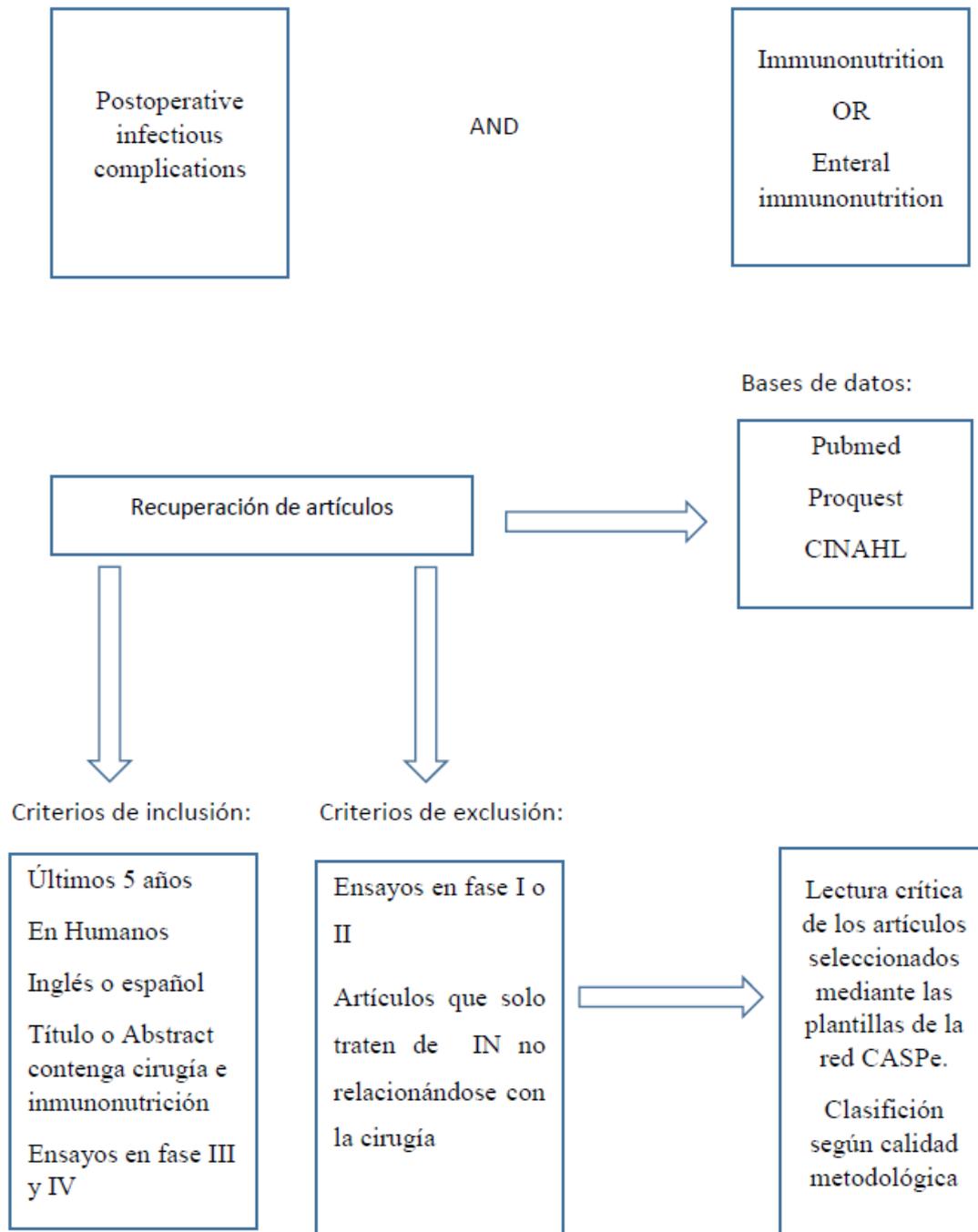
**Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica.**

Base de datos	Pubmed	Proquest	CINAHL
Estudios encontrados	74	49	5
Estudios Validos	21	3	1
Total de artículos: 24 para revisión			

Los tipos de artículos seleccionados en la búsqueda fueron en su mayoría ECAs. Los ECAs representan un total de 10 (42%), las revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron 6 (25%), los estudios de cohortes fueron 4 (16,6%), los casos controles fueron 2 (8,3%) y 2 estudios, uno retrospectivo y otro descriptivo prospectivo.

En la tabla 3, encontramos un resumen de los artículos y se determina la calidad de los mismo mediante las planillas de la red CASPe.

### Imagen 1. Diagrama de flujo.



**Tabla 3. Resumen artículos.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
Peri-operative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials.  Lei et al, 2015.	Alta. Limitaciones, tamaño muestral pequeño de algunos ECA.	Evaluar los efectos de la IN perioperatoria sobre los resultados clínicos y la función hepática de pacientes sometidos a trasplante hepático.	IN puede mejorar los resultados de pacientes sometidos a trasplante hepático, acortando la estancia hospitalaria y reduciendo complicaciones infecciosas. La IN mejoro la función hepática. Glutamina, ácidos grasos poliinsaturados $\omega$ -3, arginina y ácidos ribonucleicos ha sido la fórmula evaluada.
Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy.  Song et al, 2017.	Alta. La mayoría de los ECA no informaron del estado nutricional. Estudios con mucha heterogeneidad. ECA con pequeños números de pacientes. Puede haber un sesgo de selección de estudios.	Evaluar la eficacia de diferentes fórmulas de IN, en Pacientes con cáncer gástrico, sometidos a gastrectomía.	Las fórmulas de inmunonutrición enteral óptimas para reducir las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria fueron Arginina + RNA + ácido omega 3 y Arginina + Glutamina + ácido omega 3
Revisión sistemática Y Metaanálisis The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis.  Wong et al, 2016.	Alta. Limitaciones la calidad metodológica de algunos estudios es baja. Heterogeneidad al incluir muchos estudios.	Determinar y evaluar los efectos de la IN en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal superior.	La IN disminuye las tasas de infección de la herida y reduce la duración de la estadía hospitalaria. La mortalidad no se ve afectadas. La IN debe administrarse de manera rutinaria en el periodo postoperatorio después de cirugía gastrointestinal superior electiva.
Metaanálisis Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.  Song et al, 2015.	Alta. Limitaciones estado nutricional de los pacientes varía según estudios. El resumen no fue elegible para los criterios de selección de los artículos. Los gráficos de embudo que indicaron efectos de estudio pequeños.	Establecer el régimen óptimo de apoyo a la IN.	La IN es superior a la nutrición estándar, el régimen ideal de administración es el perioperatorio.

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
<p>Revisión sistemática y Metaanálisis Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Vidal-Casariago et al, 2014.</p>	<p>Alta. Limitaciones: el pequeño número de estudios de alta calidad que se pueden encontrar, los estudios tenían tamaños de muestrales pequeños.</p>	<p>Comparar IN con arginina VS otra fórmula no IN. Determinar el momento de administración.</p>	<p>IN en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a cirugía puede reducir las complicaciones postoperatorias y los días de hospitalización. Parece estar relacionado con la administración de IN postoperatoria.</p>
<p>Revisión sistemática y Metaanálisis Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Osland et al, 2014.</p>	<p>Alta. Los ECA tenían mucha heterogeneidad. Pocos ECA cuantificaron la cantidad de IN recibida. La mayoría de los ECA habían sido financiados por las compañías que producen la IN.</p>	<p>Actualizar los metaanálisis publicados anteriormente y elucidar los beneficios potenciales de la IN con arginina en pacientes quirúrgicos con respecto al momento de administración.</p>	<p>La IN demuestra efectos beneficiosos en la cirugía de gastrointestinal electiva. Los beneficios aceptados en la reducción de complicaciones infecciosas y en los días de estancia hospitalaria solo se informaron en la administración peri- y postoperatoria. Sugieren beneficios no reportados previamente en cuanto a complicaciones no infecciosas y dehiscencia anastomótica en la administración peri- y postoperatoria.</p>
<p>ECA Immunonutrition suppresses acute inflammatory responses through modulation of resolvin E1 in patients undergoing major hepatobiliary resection.</p> <p>Uno et al, 2016.</p>	<p>Media. Limitaciones: tamaño de la muestra pequeño, riesgo de sesgo del observador, reducido mediante el uso de definiciones validadas y protocolos estandarizados y evaluadores con experiencia.</p>	<p>Examinar la participación de la resolvin E1 en los efectos antiinflamatorios de la inmunonutrición en pacientes con estrés severo e investigar los efectos de la inmunonutrición en las complicaciones quirúrgicas en pacientes sometidos a resección hepatobiliar.</p>	<p>IN con EPA, arginina y nucleótidos (1000kcal) más 1000Kcal de alimentos regulares, administrada 5 días antes de la intervención protegió contra las complicaciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a resección hepatobiliar mayor frente al grupo control que consumió 2000Kcal de alimentos regulares.</p>

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
ECA The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial.  Gade et al, 2016.	Media/alta Limitaciones: Pequeño tamaño muestral.	Examinar el efecto de la IN oral durante 7 días antes de la cirugía para el cáncer de páncreas en las complicaciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria.	Concluye que la adicción de IN a la dieta habitual para alcanzar 1,5g de proteína/Kg no condujo a mejoras clínicamente relevantes en pacientes programados para cirugía pancreática.
ECA Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection.  Moya et al, 2016.	Media/alta Limitaciones: Tamaño muestral pequeño para sacar conclusiones sólidas. Los equipos estaban completamente dedicados a la cirugía colorrectal y tenían experiencia comprobada en laparoscopia. Puede ser difícil reproducir nuestros resultados otros grupos.	Determinar si la implementación conjunta de inmunonutrición y laparoscopia mejora la morbilidad, mortalidad y duración de la estadía en comparación con la inmunonutrición.	Uso conjunto de laparoscopia y la suplementación con inmunonutrientes, reduce la infección de la herida quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal.
ECA Multicéntrico. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study).  Moya et al, 2016.	Alta. Simple ciego Muestra de 264 pacientes en dos grupos de tratamiento. Ambos grupos comparables en cuanto a edad, sexo, riesgo quirúrgico, comorbilidad y parámetros analíticos y nutricionales.	Grupo intervención recibió inmunonutrición y el grupo control un suplemento de alto contenido proteico e hipercalórico durante 7 días antes de la resección colorrectal y durante 5 días después de la operación.	La implementación del protocolo ERAS con suplementos de IN reduce las complicaciones en pacientes sometidos a resección colorrectal.

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
<p>ECA Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreateoduodenectomy.</p> <p>Aida et al, 2014.</p>	<p>Media. Limitaciones muestra pequeña.</p>	<p>Investigar el efecto de la inmunonutrición preoperatoria sobre las complicaciones operatorias y la participación de la prostaglandina E2 (PGE2) en la diferenciación de células T en pacientes sometidos a una cirugía severamente estresante.</p>	<p>La IN preoperatoria modula la producción de ProstaglandinaE2 (PGE 2) y la diferenciación de células T y puede proteger contra las complicaciones quirúrgicas en pacientes sometidos a pancreateoduodenectomía. Los resultados sugieren que la suplementación de EPA y arginina, permite el establecimiento de un perfil de inmunonutrientes favorable antes de que se produzca el acto quirúrgico, y puede desempeñar un papel importante en la inmunonutrición en pacientes con estrés severo.</p>
<p>ECA Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial.</p> <p>Plank et al, 2015.</p>	<p>Alta Limitaciones: problemas con los tiempos requeridos</p>	<p>Investigar el efecto de IN en las reservas de proteínas corporales preoperatorias, como un marcador objetivo del estado nutricional e investigar los efectos de la suplementación en las complicaciones pre y postoperatorias, el estado nutricional postoperatorio y la recuperación funcional.</p>	<p>No se mejoró significativamente el estado nutricional de los pacientes, ni se obtuvieron mejores tasas de complicaciones infecciosas después del trasplante. No se estudiaron con la potencia necesaria las complicaciones infecciosas postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria.</p>
<p>ECA Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study.</p> <p>Falewee et al, 2014.</p>	<p>Media/baja Tamaño muestral pequeño.</p>	<p>Investigar si la IN podría reducir las complicaciones infecciosas del sitio general y quirúrgico, así como la duración de la estancia, y determinar el mejor período de alimentación para obtener esta eficacia la fase preoperatoria o perioperatoria.</p>	<p>No demostró una diferencia significativa en complicaciones infecciosas, infección del sitio quirúrgico y los días de estadía hospitalaria. Se deben fomentar la realización de más estudios de IN en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.</p>

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
ECA Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study.  Morano et al, 2013.	Baja. No describe el método de aleatorización de la muestra, no utiliza cegamiento de la muestra.	Evaluar el impacto de la inmunonutrición enteral postoperatoria temprana en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total.	La administración de inmunonutrición con arginina, ácidos omega 3 y RNA en el postoperatorio temprano reduce las complicaciones postoperatorias (fallo de anastomosis) e infecciosas. Sin embargo, hacen falta más estudios para ratificar los resultados.
ECA Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial.  Baker et al, 2013.	Media Tamaño muestral reducido para tener potencia estadística. Se necesitaban 150 y solo se consiguieron 95.	Examinar el efecto de la administración de suplementos de IN preoperatoria sobre la duración de la estadía hospitalaria y las complicaciones y los costos del tratamiento en pacientes normonutridos y desnutridos con cirugía gastrointestinal alta y baja.	Hay tendencia no significativa hacia una disminución en los días de estancia hospitalaria y la tasa de infección con la IN preoperatoria. Existe necesidad de realizar investigaciones adicionales con un mayor número de pacientes. También parece haber un mayor beneficio para los pacientes desnutridos, sin embargo el uso de la IN en pacientes normonutridos no debe pasarse por alto.
ECA The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients - Randomized Clinical Trial. Scislo et al, 2018.	Media. Limitaciones pequeño tamaño muestral y la administración de IN postoperatoria y no perioperatoria.	Evaluar el impacto de la IN postoperatoria en las complicaciones postoperatorias y la supervivencia de los pacientes.	La IN postoperatoria puede reducir las complicaciones respiratorias y la mortalidad postoperatoria a 60 días en comparación con la nutrición estándar. A pesar de este efecto no mejoró la supervivencia a los 6 meses y 1 año. Probablemente el efecto beneficioso de la IN es demasiado débil para ser significativo en una cantidad tal de pacientes.
E. de cohortes. Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. Rowan et al, 2016.	Baja. No aleatorización. Variabilidad en las fechas de recolección de biomarcadores con respecto a la cirugía. Tasas de cumplimiento de IN bajas.	Investigar la utilidad y la viabilidad de la administración de la IN perioperatoria enriquecida con arginina en pacientes quirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello de alto riesgo y examinar sus efectos sobre los resultados clínicos postoperatorios.	La inmunonutrición perioperatoria puede dar reducciones significativas de complicaciones postquirúrgicas y menor duración de la estancia hospitalaria. La mejora tanto en la calidad de atención al paciente como en el costo de la atención sanitaria es real y significativa.

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
E de Cohortes. Preoperative Immunonutrition and Elective Colorectal Resection Outcomes.  Thornblade et al, 2017.	Media. Limitación: IN no financiada, sesgo conservador (los cirujanos planteaban la posibilidad de tomar IN) y los pacientes con IN estaban dentro del programa Strong for Surgery (S4S) que incluye otras medidas para minimizar la complicaciones postquirúrgicas.	Determinar cualquier evento adverso (complicaciones infecciosas y no infecciosas) y como objetivo secundario fue valorar la prolongación de la estadía hospitalaria.	La inmunonutrición como parte del programa S4S ayudo a mejorar el resultado quirúrgico y a disminuir los días de estancia hospitalaria.
E. de Cohortes. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy.  Silvestri et al, 2016.	Baja. Limitaciones: ausencia de aleatorización, tamaño muestran pequeño.	Determinar si la inmunonutrición sola es eficaz en mejorar los resultados de complicaciones postquirúrgicas en pacientes bien nutridos sometidos a pancreatoduodenecto mía.	La IN preoperatoria oral es segura, bien tolerada y efectiva (reduce las complicaciones postoperatorias infecciosas y la estancia hospitalaria) administrada en pacientes bien nutridos sometidos a pancreatoduodenectomía.
E. de cohortes. Post-operative enteral immunonutrition for gynecologic oncology patients undergoing laparotomy decreases wound complications.  Chapman et al, 2015.	Evidencia baja Limitaciones: sesgo de selección en la información inherente a los análisis retrospectivos y sesgo médico en la prescripción, los pacientes diagnosticados con tumor benigno tenían menos posibilidades de recibir IN.	Determinar si la IN enteral perioperatoria para pacientes oncológicos ginecológicos sometidos a laparotomía se asoció con tasas reducidas de ISQ postoperatorias.	La IN se asocia a menos complicaciones de la herida quirúrgica en pacientes sometidos a laparotomía ginecológica por neoplasia malignas y pueden reducir la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico.
E. Retrospectivo no Aleatorizado. Preoperative oral supplementation support in patients with esophageal cancer.  Kubota et al, 2014.	Evidencia baja. Limitaciones: las supuestas a un estudio retrospectivo.	Valorar los efectos de la IN preoperatoria en el curso postoperatorio de pacientes que se sometieron a cirugía mayor electiva de esófago por cáncer.	La administración de suplementos de IN pareció ser una estrategia efectiva para reducir las complicaciones infecciosas, la mortalidad, los días de estancia hospitalaria y mejorar la supervivencia a corto plazo.

**Tabla 3. Continuación.**

Título	Calidad	Objetivos	Conclusión
Estudio descriptivo prospectivo- retrospectivo.  Immunonutrition and Colorectal Surgery.  McClave et al, 2017.	Calidad baja. No hay aleatorización.	Reiterar el valor de la estrategia nutricional para mejorar los resultados en pacientes sometidos a cirugía mayor del tracto gastrointestinal.	Afirma que la inmunonutrición reduce la infección y la estancia hospitalaria.
E. Casos Control. Preoperative immunonutrition in liver resection-a propensity score matched case-control analysis.  Zacharias et al, 2014.	Baja. Limitaciones ausencia de aleatorización y error tipo II, otro error sería que los hallazgos están limitados a hepatectomía menor y un posible sesgo es el tiempo de la operación y el cumplimiento de la IN.	Comparar la incidencia de complicaciones postoperatorias después de la resección hepática entre los pacientes que recibieron IN preoperatoria versus pacientes sin IN.	No demostraron un impacto de la IN preoperatoria en las complicaciones postoperatorias después de la resección hepática.
E. Piloto Multicéntrico de Casos Controles. Impact of preoperative immunonutrition on morbidity following cystectomy for bladder cancer: a case-control pilot study.  Bertrand et al, 2014.	Calidad Baja. Limitaciones: diseño multicéntrico, heterogeneidad, falta de aleatorización, muestra pequeña para análisis de subgrupos, diferentes enfoques laparoscopia y cirugía abierta. Grupo control la intervención es retrospectiva.	Evaluar las complicaciones postoperatorias en un grupo de pacientes que recibían IN preoperatoria para cirugía radical y comparar resultados con un grupo retrospectivo compatible pero sin IN.	Demuestra el apoyo a la hipótesis de que la IN disminuye las complicaciones postoperatorias, las tasas de infección y las complicaciones no infecciosas. Se necesitan otros estudios prospectivos aleatorizados controlados con placebo para confirmar estos resultados.

## 6. DISCUSIÓN

La IN mejora las complicaciones postquirúrgicas, tanto las infecciosas como la infección del sitio quirúrgico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta antiinflamatoria compensadora, que deprime el sistema inmune; asociados a la infección o a la lesión de los tejidos producida durante la cirugía; como las no infecciosas, dehiscencias y fugas anastomóticas.

En el metaanálisis de Lei et al. con pacientes sometidos a trasplante hepático afirma que la IN disminuye las complicaciones infecciosas postquirúrgicas<sup>16</sup>. En el metaanálisis de Wong et al. en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal alta también se afirma que hay una disminución de las tasas de la infección de

herida<sup>17</sup>. Otro metaanálisis de Osland et al. que también estudia la población que, sometida a cirugía gastrointestinal por cáncer, también aporta resultados positivos en cuanto a la reducción de complicaciones infecciosas<sup>18</sup>.

El metaanálisis de Vidal-casariago et al. estudia pacientes sometidos a cirugía de cáncer de cabeza y cuello, también afirma que la IN reduce las complicaciones postoperatorias<sup>19</sup>.

Todos coinciden en que se reducen los días de estancia hospitalaria en los grupos de IN en comparación con los grupos control.

En varios ECAs se informó de resultados de mejoría frente a las complicaciones postquirúrgicas y los días de estancia hospitalaria<sup>20-24</sup>.

Un ECA de Moya et al. estudia el uso de IN en pacientes sometidos a resección colorrectal laparoscópica, y demuestra resultados favorables en la reducción de las infecciones de la herida quirúrgica<sup>25</sup>.

Estudio SONVI otro ECA de Moya et al. donde se combinó la IN con el programa ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), y se demostró que la combinación fue efectiva para reducir las complicaciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a resección colorrectal<sup>26</sup>.

Otros ECAs no informaron de mejoría en cuanto a complicaciones postquirúrgicas o a infecciones del sitio quirúrgico<sup>27,28</sup>. Plank et al. afirman que, aunque no se demostraron mejorías no se estudió con la potencia necesaria las complicaciones infecciosas y los días de estancia hospitalaria<sup>27</sup>, en esta misma línea Falewee et al. no demostró una diferencia significativa en las complicaciones infecciosas y los días de estancia hospitalaria<sup>28</sup>. Gade et al. concluye que la adicción a la dieta estándar de IN para conseguir 1,5g/Kg de proteína no condujo a mejoras clínicamente relevantes<sup>29</sup>.

Varios estudios de cohortes, afirman que la IN perioperatoria reduce la estancia hospitalaria y las complicaciones postquirúrgicas infecciosas y no infecciosas<sup>30,31</sup>.

Thornblade et al. en su estudio de cohortes, también afirma que la IN combinada

con el programa S4S mejoró los resultados de complicaciones postquirúrgicas y disminuyó los días de estancia hospitalaria<sup>32</sup>.

Silvestri et al. en su estudio de cohortes, concluye que la IN segura, bien tolerada y efectiva reduce las complicaciones postquirúrgicas infecciosas y la estancia hospitalaria<sup>33</sup>.

McClave et al. en su estudio descriptivo, afirma que la IN reduce las complicaciones postquirúrgicas y la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a cirugía mayor gastrointestinal<sup>34</sup>.

Un estudio de casos control de Zacharias et al. no demostró un impacto de la IN en las complicaciones postquirúrgicas, la calidad del estudio fue baja, no hubo aleatorización y dice que puede haber sesgo en el cumplimiento de la IN<sup>35</sup>.

Un estudio piloto multicéntrico de casos controles con calidad baja Bertrand et al. demuestra el apoyo a la hipótesis de que la IN disminuye las complicaciones postquirúrgicas, las tasas de infección<sup>36</sup>.

Un estudio retrospectivo de Kubota et al. afirma que la IN fue una estrategia efectiva para reducir complicaciones infecciosas, la supervivencia a corto plazo y los días de estadía hospitalaria<sup>37</sup>.

Hay diferentes preparados comerciales de IN y el más estudiado es la fórmula ORAL IMPACT (Nestle Health Science). En el estudio SONVI la fórmula utilizada es (IEF-ATEMPERO producido por Vegemat) y (Reconvan, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania)<sup>26</sup>.

La desnutrición afecta negativamente al estado inmunológico del paciente<sup>22</sup>. La mayoría de estudios son para cirugía de paciente con cáncer, el cáncer muchas veces se acompaña de desnutrición. En pacientes normonutridos hay menos estudios y contradictorios, pero sí parece que se mejore la función inmunológica, aunque los beneficios son mayores o más marcados en pacientes con un grado de desnutrición<sup>23</sup>.

La revisión sistemática y metaanálisis de Wong et al. demuestra que la IN postoperatoria aporta beneficios y debe ser suministrada de forma rutinaria en

la cirugía gastrointestinal superior<sup>17</sup>. Song et al. en su revisión sistemática y metaanálisis estudia el régimen óptimo de IN, afirmando que la administración debe ser en el periodo perioperatorio, para pacientes con cirugía gastrointestinal por cáncer<sup>38</sup>. Vidal-Casariago et al. en su revisión sistemática y metaanálisis intenta determinar el periodo de administración más efectivo de la IN. En su estudio afirma que sus beneficios están relacionados con la administración postoperatoria, para pacientes con cáncer cabeza y cuello<sup>19</sup>. Osland et al. en su revisión sistemática y metaanálisis demuestra que los beneficios aportados por la IN solo se informan en la administración peri y postoperatoria, para pacientes con cirugía gastrointestinal por cáncer<sup>18</sup>.

La optimización de la IN enteral, para que produzca mejorías en los resultados de las complicaciones postquirúrgicas infecciosas y no infecciosas está relacionada con la administración perioperatoria entre 7 y 5 días antes de la cirugía y en el postoperatorio inmediato a las 6h de la cirugía alargándose hasta los 5 o 7 días<sup>25,26,28,30, 31</sup>. Con la preoperatoria se consigue que aumenten o se generen unas reservas de estos nutrientes, en el caso de pacientes desnutridos y durante el postoperatorio inmediato con el aumento de la demanda de los mismos para resolver la injuria producida por la cirugía. Además de cubrir estas demandas nutrientes, alteradas en el proceso quirúrgico, modula la respuesta inflamatoria esencial para resolver el proceso y la producción y diferenciación de los linfocitos T.

Las fórmulas de inmunonutrientes que han demostrado ser óptimas han sido, Arginina + RNA + ácido omega 3 y Arginina + Glutamina + ácido omega 3, como afirma Song et al. en su revisión sistemática y metaanálisis donde comparó distintas fórmulas de IN. La mayoría de los ECA de esta revisión utilizaron las fórmulas de Arginina + RNA + ácidos omega 3 (EPA)<sup>39</sup>.

La cantidad y la relación de nutrientes en la mezcla aún continúa siendo un misterio, así como la posología que se debe seguir con estas fórmulas por ello hacen falta más estudios prospectivos controlados a doble ciego que puedan aportar más información sobre estos aspectos.

Se ha informado de interacciones entre los ácidos grasos w-3 y la arginina, las

prostaglandinas de los  $\omega$ -3 podrían aumentar la arginina disponible. La capacidad de la IN parece necesitar de la arginina y los ácidos  $\omega$ -3<sup>21</sup>.

La alimentación temprana se ha visto favorecida con respecto a la nutrición parenteral después de la cirugía abdominal. Las fórmulas con arginina, glutamina, ácidos  $\omega$ -3 y nucleótidos han ganado atención creciente debido a la capacidad de reducir complicaciones postoperatorias en comparación con la alimentación estándar<sup>22</sup>.

Las limitaciones de este estudio son la heterogeneidad de los artículos incluidos, la calidad metodológica de algunos de los artículos, la selección de artículos limitada a 3 bases de datos y la interpretación de los estudios sometida a la subjetividad de los autores.

## 8. CONCLUSIÓN

La IN según la evidencia disponible es más efectiva que la dieta estándar en la prevención de las complicaciones postquirúrgicas tanto en las infecciosas como en las no infecciosas. Ha demostrado ser eficaz en la prevención de la infección del sitio quirúrgico, tanto sola como combinada con los programas ERAS y S4S para la prevención de las infecciones del sitio quirúrgico y con técnicas como la cirugía laparoscópica que es menos traumática. Los días de estancia hospitalaria también fueron menores para el grupo de la IN.

Los inmunonutrientes más estudiados y que mejores beneficios han aportado han sido la combinación de arginina, ácidos  $\omega$ -3 (EPA) y ARN; y arginina, glutamina y ácidos  $\omega$ -3 (EPA), aunque de esta segunda hay menos estudios.

El mejor momento de administración en cirugía programada es administración perioperatoria, entre 7 y 5 días antes de la cirugía y en el postoperatorio inmediato, a las 6h de la cirugía, alargándose hasta los 5 o 7 días.

Se deberían hacer más estudios, para comparar el coste-beneficio y para determinar la posología a seguir, además de esclarecer los mecanismos fisiológicos de los nutrientes en la respuesta inmunitaria.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2014 January 2014; 155(1): 124-133. [Acceso 24 de febrero de 2018]. Disponible en: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(13\)00285-7/pdf](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(13)00285-7/pdf)
2. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BNJ, Shedda S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2013 08; 67(8): 802-7. [Acceso 2 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn2013117>
3. Bertrand J, Siegler N, Murez T, Poinas G, Segui B, Ayuso D, et al. Impact of preoperative immunonutrition on morbidity following cystectomy for bladder cancer: a case-control pilot study. *World J Urol* 2014 02; 32(1): 233-7. [Acceso 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00345-013-1229-6>
4. Braga M, Sandrucci S. Perioperative nutrition in cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2016 June 2016; 42(6): 751-753. [Acceso 18 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798316001001?via%3Dihub>
5. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013 Sep; 37(5 Suppl): 66S-72S. [Acceso 24 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607113494406>
6. Briceño I. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2(8): 164-178. [Acceso 28 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://medicinadeurgencias.tripod.com/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/s>

[episdefinicion2005.pdf](#)

7. Burgos Peláez R, Escudero Álvarez E, García Almeida JM, García de Lorenzo A, García Luna PP, Gil Hernández A, et al. Farmaconutrición en el paciente grave. *Nutrición Hospitalaria* 2015; 32(2): 478-486. [Acceso 24 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309243317002>
8. Cabello, J.B. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.23-27. [Acceso 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/cohortes11.pdf?file=1&type=node&id=157&force=>
9. Cabello, J.B. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8. [Acceso 10 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_ensayo\\_clinico\\_v\\_1\\_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v_1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=)
10. Cabello, J.B. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.13-19. [Acceso 10 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/casos\\_y\\_controles.pdf?file=1&type=node&id=156&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/casos_y_controles.pdf?file=1&type=node&id=156&force=)
11. Cabello, J.B. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17. [Acceso 10 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=)
12. Chapman JS, Roddy E, Westhoff G, Simons E, Brooks R, Ueda S, et al. Post-operative enteral immunonutrition for gynecologic oncology patients undergoing laparotomy decreases wound complications. *Gynecologic*

- Oncology 2015 June 2015; 137(3): 523-528. [Acceso 1 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815007921?via%3Dihub>
13. Culebras-Fernández J, de Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. Nutr Hosp 2001; 16(3): 67-77. [Acceso 24 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://simbioticdrink.com/PRENSA/Nutricion%20Hospitalaria%20Inmunonutricion.pdf>
14. Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. Clin Nutr 2014 Oct; 33(5): 776-784. [Acceso 1 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561413002653?via%3Dihub>
15. Gade J, Levring T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. Nutr Cancer 2016 02/17; 68(2): 225-233. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2016.1142586>
16. García de Lorenzo A, Mateos, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas. Medicina Intensiva 2000 2000; 24(8): 361-370. [Acceso 27 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569100796239>
17. Gómez-Romero FJ, Fernández-Prada M, Navarro-Gracia JF. Prevención de la infección de sitio quirúrgico: análisis y revisión narrativa de las guías de práctica clínica. Cirugía Española 2017; 95(9): 490-502. [Acceso 18 de febrero 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-prevencion-infeccion-sitio-quirurgico-analisis-S0009739X17302075>

18. Kubota K, Kuroda J, Yoshida M, Okada A, Deguchi T, Kitajima M. Preoperative oral supplementation support in patients with esophageal cancer. *J Nutr Health Aging* 2014 Apr; 18(4): 437-440. [Acceso 3 de abril de 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12603-014-0018-2.pdf>
19. Lei Q, Wang X, Zheng H, Bi J, Tan S, Li N. Peri-operative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24(4): 583-590. [Acceso 23 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/24/4/583.pdf>
20. Marano L, Porfidia R, Pezzella M, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 2013 Nov; 20(12): 3912-3918. [Acceso 24 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-013-3088-1>
21. McClave SA, Martindale RG, Maxwell JP. Immunonutrition and Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2017 Jan; 60(1): 3-4. [Acceso 3 de abril de 2018]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27926550>
22. Mote JD, López RFE, Rojas EGS, Leños JDS, Meza SD, Castro, Víctor Enrique Lee Eng. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Revista de la asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva* 2009; 23(4). [Acceso 27 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2009/ti094g.pdf>
23. Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, Arroyo A, Aguilar MD, Bellon M, et al. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2016 Nov; 30(11): 4946-4953. [Acceso 1 de abril de 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00464-016-4836-7>
24. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS)

- Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine (Baltimore)* 2016 May; 95(21): e3704. [Acceso 2 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902354/>
25. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Jan; 38(1): 53-69. [Acceso 23 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607112474825>
26. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology* 2015 Feb; 61(2): 639-647. [Acceso 2 de abril de 2018]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.27433>
27. Resultados EPINE-EPPS 2017: "Encuesta europea de prevalencia de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y uso de antimicrobianos (EPPS)" [sede Web] Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene, (2017). [Acceso 2 de abril de 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202017%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>
28. Rowan NR, Johnson JT, Fratangelo CE, Smith BK, Kemerer PA, Ferris RL. Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. *Oral Oncology* 2016 March 2016; 54: 42-46. [Acceso 1 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837516000099?via%3Dihub>
29. Ruibal León A, Fernández Machín LM, González García VM. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Med* 2004; 43(4): 0-0. [Acceso 28 de febrero de 2018]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232004000400007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000400007&lng=es)

30. Scislo L, Pach R, Nowak A, Walewska E, Gadek M, Brandt P, et al. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients - Randomized Clinical Trial. *Nutr Cancer* 2018 04; 70(3): 453-459.
31. Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campra D, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg* 2016 Jul; 31: 93-99. [Acceso 3 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919116301583?via%3Dihub>
32. Song GM, Liu XL, Bian W, Wu J, Deng YH, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget* 2017 Apr 4; 8(14): 23376-23388. [Acceso 1 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423579>
33. Song GM, Tian X, Zhang L, Ou YX, Yi LJ, Shuai T, et al. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jul; 94(29): e1225. [Acceso 3 de abril de 2018]. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/07040/Immunonutrition\\_Support\\_for\\_Patients\\_Undergoing.40.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/07040/Immunonutrition_Support_for_Patients_Undergoing.40.aspx)
34. Thornblade LW, Varghese TK, Jr, Shi X, Johnson EK, Bastawrous A, Billingham RP, et al. Preoperative Immunonutrition and Elective Colorectal Resection Outcomes. *Dis Colon Rectum* 2017 Jan; 60(1): 68-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147426/>
35. Tovar JR, Badia JM. Medidas de prevención de la infección del sitio quirúrgico en cirugía abdominal. Revisión crítica de la evidencia. *Cirugía Española* 2014; 92(4): 223-231. [Acceso 18 de febrero 2108]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-medidas-prevencion-infeccion-del-sitio-S0009739X13003485>

36. Uno H, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, et al. Immunonutrition suppresses acute inflammatory responses through modulation of resolvin E1 in patients undergoing major hepatobiliary resection. *Surgery* 2016 July 2016; 160(1): 228-236.
37. Vidal-Casariego A, Calleja-Fernandez A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2014 Dec; 33(6): 951-957. [Acceso 23 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561414001289?via%3Dihub>
38. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016 May; 29: 137-150. [Acceso 23 de febrero de 2018]. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S1743919116300012/1-s2.0-S1743919116300012-main.pdf?tid=ea570183-39dd-4150-a2e9-822581bd16af&acdnat=1528729057\\_bfcbafea6bd91c98923aa8e119ebbee8](https://ac.els-cdn.com/S1743919116300012/1-s2.0-S1743919116300012-main.pdf?tid=ea570183-39dd-4150-a2e9-822581bd16af&acdnat=1528729057_bfcbafea6bd91c98923aa8e119ebbee8)
39. Zacharias T, Ferreira N, Carin AJ. Preoperative immunonutrition in liver resection-a propensity score matched case-control analysis. *Eur J Clin Nutr* 2014 Aug; 68(8): 964-969. [Acceso 3 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn2014113>