

Valor predictivo prequirúrgico de morbilidad del Índice de Pronóstico Nutricional (IPN) adaptado vs IPN original y Onodera, en pacientes con tumores sólidos del tracto digestivo candidatos a cirugía oncológica electiva.

Autor: Diego Barcenas Bañuelos

Año: 2023



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales

Título del tema de tesis registrado

Valor predictivo prequirúrgico de morbilidad del Índice de Pronóstico Nutricional (IPN) adaptado vs IPN original y Onodera, en pacientes con tumores sólidos del tracto digestivo candidatos a cirugía oncológica electiva.

Que como parte de los requisitos para obtener  
el Grado de

Maestro en Nutrición Clínica Integral

Presenta

L. N. Diego Bárcenas Bañuelos

Dirigido por:

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Co-Director:

Dr. José Antonio Leyva Islas

Querétaro, Qro. Octubre del 2023.



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



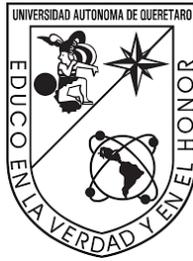
Valor predictivo prequirúrgico de morbimortalidad del Índice de Pronóstico Nutricional (IPN) adaptado vs IPN original y Onodera, en pacientes con tumores sólidos del tracto digestivo candidatos a cirugía oncológica electiva.

**por**

Diego Barcenas Bañuelos

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).

**Clave RI:** CNMAC-290943



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Maestría en Nutrición Clínica Integral

### Título del tema de tesis registrado

Valor predictivo prequirúrgico de morbilidad del Índice de Pronóstico Nutricional (IPN) adaptado vs IPN original y Onodera, en pacientes con tumores sólidos del tracto digestivo candidatos a cirugía oncológica electiva.

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestro en Nutrición Clínica Integral

Presenta

Diego Barcenás Bañuelos

Dirigida por

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Co-dirigida por:

Dr. José Antonio Leyva Islas

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio  
Presidente

Dr. José Antonio Leyva Islas  
Secretario

Dra. Diana Beatriz Rangel Peniche  
Vocal

Dr. Hébert Luis Hernández Montiel  
Suplente

Dr. Ernesto Francisco Sabath Silva  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro. a 1 de septiembre 2023

## Resumen

**Introducción:** Los tumores del tubo digestivo ocupan el número cinco a nivel mundial y en cuarto lugar en nuestro país. La mortalidad global en este tipo de tumores para el cáncer de colon es del 5.8%, estómago 7.7%, hígado 8.3%, recto 3.4%, esófago 5.5%, páncreas 4.7%, cavidad oral 1.8%, ano 0.2%. Existen factores asociados a un mayor incremento de mortalidad postoperatoria como el estado nutricional, por lo tanto contar con una herramienta de evaluación nutricional preoperatoria, permitirá tomar decisiones acerca de manejo perioperatorio, con el fin de tratar de mejorar el resultado del paciente. **Objetivo:** Evaluar el desempeño de tres índices de pronóstico nutricional sobre el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas y la mortalidad a 30 días, en pacientes con diagnóstico de tumores sólidos del tracto gastrointestinal sometidos a cirugía electiva. **Material y Métodos:** El presente estudio es descriptivo, prospectivo, se realizó en pacientes con tumores gastrointestinales candidatos a cirugía electiva, a los cuales se les aplicaron los tres IPN's (Original, Adaptado y Onodera), las complicaciones postquirúrgicas a 30 días fueron registradas y se comparó el desempeño de los 3 índices respecto a la predicción de mortalidad postquirúrgica. **Resultados:** El IPN Original mostró una sensibilidad de 96% para la variable muerte y una especificidad de 57%; para el desarrollo de sepsis abdominal, sensibilidad 96%, especificidad 97%, respecto del desarrollo de neumonía mostró una sensibilidad de 95% y especificidad 93%. El IPN Adaptado mostró una sensibilidad de 96%, especificidad 60% ( $p < 0.01$ ), para muerte; sepsis abdominal con una sensibilidad de 96%, especificidad 97% ( $p = 0.02$ ); para neumonía: sensibilidad: 95%, especificidad 88% ( $p = 0.02$ ). El IPN Onodera mostró una sensibilidad del 96% y especificidad del 45% para la variable muerte ( $p = 0.0$ ), sepsis abdominal con una sensibilidad del 96%, especificidad del 97.5% y para la variable neumonía una sensibilidad del 96% y especificidad del 97.5% ( $p = 0.02$ ) Conclusiones: El IPN Adaptado y Original son herramientas equiparables respecto a la capacidad de predecir complicaciones postquirúrgicas, neumonía, sepsis abdominal y muerte. El IPN Onodera mostró buena sensibilidad para predecir

muerte, pero baja especificidad. **Palabras clave:** Cáncer gastrointestinal, índice de riesgo nutricional, riesgo nutricio, complicaciones postquirúrgicas, cirugía oncológica, mortalidad.

## **Abstract**

**Introduction:** Tumors of the digestive tract ranked number five worldwide and fourth in our country. The overall mortality in this type of tumors for colon cancer is 5.8%, stomach 7.7%, liver 8.3%, rectum 3.4%, esophagus 5.5%, pancreas 4.7%, oral cavity 1.8%, anus 0.2%. Factors associated with a significant increase in postoperative mortality include nutritional status. A preoperative nutritional evaluation tool that allows us to make decisions about pre and postoperative management to improve their prognosis is of utmost importance. **Objective:** To evaluate the performance of three nutritional prognostic indices on post-surgical complications and 30-day mortality, in patients diagnosed with solid tumors of the gastrointestinal tract who will undergo elective surgery. **Material and Methods:** The present study is descriptive and prospective, it was carried out in patients with gastrointestinal tumors candidates for elective surgery to whom the three IPN's (Original, Adapted and, Onodera) were applied, post-surgical complications at 30 days were recorded. The performance of the three indices regarding the prediction of postoperative mortality was compared. **Results:** The Original IPN showed a sensitivity of 96% for the death variable and a specificity of 57%; for the development of abdominal sepsis, a sensitivity of 96%, and a specificity of 97%, regarding the development of pneumonia it showed a sensitivity of 95% and a 93% specificity. The Adapted IPN showed a sensitivity of 96%, a specificity of 60%  $p=0.00$  to predict death; abdominal sepsis with a sensitivity of 96%, and a 97% specificity  $p=0.02$ ; for pneumonia: 95% sensitivity, 88% specificity,  $p=0.02$ . The Onodera IPN showed a sensitivity of 96% and specificity of 45% for the variable death ( $p=0.0$ ), abdominal sepsis with a sensitivity of 96%, specificity of 97.5% and for the variable pneumonia a sensitivity of 96% and specificity of 97.5% ( $p=0.02$ ) **Conclusions:** The Adapted and Original IPN are comparable tools regarding the ability to predict post-surgical

complications, pneumonia, abdominal sepsis and death. The IPN Onodera showed good sensitivity to predict death, but low specificity. **Key words:** Gastrointestinal cancer, prognostic risk index, nutritional risk, post-surgical complications, oncological surgery, mortality.

## **Dedicatorias**

A cada uno de los seres humanos que participaron en este estudio, muchos de ustedes ya no están en el plano terrenal, sin embargo, estaré eternamente agradecido con ustedes y sus familias. Que su enfermedad y/o su deceso no haya sido en vano.

A mis hermanos que, aunque vivimos un tanto lejos siempre los percibo cerca, por ustedes y mis sobrinos merece la pena andar con la mochila llena de sueños.

A todos quienes han creído en mi, pero sobre todo a ustedes que han dudado sobre mi capacidad fueron clave en mi desarrollo personal y profesional.

Sin duda Sofia quien decidió hace ya doce años trascender al plano de la eternidad.

Al villano más honrado que me ha tocado conocer: Don Chayo este esfuerzo es para usted.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Autónoma de Querétaro por permitirme la oportunidad de cumplir un sueño que sin duda se quedará para la posteridad de mi existencia.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, sin su valioso apoyo no hubiese sido posible concretar este estudio.

Al Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos ISSSTE ubicado en Ciudad de Mexico por permitirme realizar el estudio con sus pacientes y por supuesto a todo su valioso y cálido personal.

A mi directora de tesis: Dra. Ludivina Ma. Robles Osorio agradezco infinitamente todas las veces que madrugó en sábado y días de asueto para ayudarme con el trabajo.

A mi gran maestro el Dr. Jose Antonio Leyva con quien pase una de las mejores etapas de mi vida académica y debo decir colaborador intelectual de este estudio.

## Índice

<b>Introducción</b> .....	7
<b>Antecedentes</b> .....	8
<b>Epidemiología mundial y nacional del Cáncer (Ca)</b> .....	8
<b>Fisiopatología del cáncer</b> .....	9
<b>La desnutrición en el paciente con cáncer</b> .....	10
<b>Desnutrición en el paciente con cáncer gastrointestinal</b> .....	12
<b>Herramientas de Tamizaje Nutricional</b> .....	13
<b>Desarrollo de una ecuación con valor predictivo de pronóstico de riesgo nutricional; contexto histórico</b> .....	18
<b>Justificación</b> .....	25
<b>Hipótesis</b> .....	26
<b>Objetivos</b> .....	26
<b>General</b> .....	26
<b>Específicos</b> .....	26
<b>Espacio, tiempo y población</b> .....	26
<b>Criterios de selección</b> .....	27
<b>Criterios de inclusión:</b> .....	27
<b>Criterios de exclusión:</b> .....	27
<b>Consideraciones Éticas</b> .....	27
<b>Materiales y Métodos</b> .....	28
<b>Datos demográficos</b> .....	28
<b>Datos antropométricos</b> .....	28
<b>Datos bioquímicos</b> .....	28
<b>Cálculo de los índices de pronóstico nutricional</b> .....	29
<b>Complicaciones postquirúrgicas</b> .....	30
<b>Análisis estadístico</b> .....	30
<b>Resultados y Discusión</b> .....	31
<b>Conclusiones</b> .....	48
<b>Literatura Citada</b> .....	48

## Índice de cuadros

<b>Tabla 1. Principales Herramientas de Tamizaje y Evaluación Nutricional .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabla 2. Evidencia de la utilidad clínica del IPN Onodera.....</b>	<b>22</b>
<b>Tabla 3. Características generales de la población .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabla 4. Tratamiento médico previo a la cirugía .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 5. Localización y frecuencia del tumor primario .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 6. Estudios de laboratorio de los participantes.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 7. Comparación de los participantes por riesgo de acuerdo con los diferentes índices de riesgo calculados .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 8. Complicaciones Postquirúrgicas .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla 9. Valores de curva ROC. ....</b>	<b>39</b>
<b>Tabla 10. Sensibilidad y especificidad de los IPN para muerte y presencia de complicaciones postquirúrgicas. ....</b>	<b>41</b>
<b>Tabla 11. Sensibilidad, Especificidad y Puntaje de los IPN. ....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 12. Análisis de regresión logística univariado de los IPN´s de acuerdo con características de la población, antropométricos y complicaciones reportadas. ....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 13. Análisis multivariado ajustado a edad, sexo, porcentaje de pérdida de peso y circunferencia de brazo. ....</b>	<b>47</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1. Efecto Warburg: Dogma histórico vs comprensión actual. ....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 2. Mecanismo de la caquexia inducida por cáncer.....</b>	<b>12</b>
<b>Figura 3. Descripción general de los procesos que consumen energía durante la caquexia. ....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 4. Curvas ROC de los tres IPN´s para predecir muerte. ....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 5. Curvas ROC de los tres IPN´s para predecir sepsis abdominal .....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 6. Curvas ROC de los tres IPN´s para predecir neumonía .....</b>	<b>41</b>

## **Introducción**

Con una estimación a nivel mundial de 4.8 millones de casos nuevos y 3.4 millones de muertes, en el 2018 las principales condiciones malignas del tracto gastrointestinal (TGI) fueron el Cáncer (Ca.) de estómago (1.0 millón de casos nuevos), hepático (840 000 casos), de esófago (570 000 casos), páncreas (460 000 casos) y colorrectales (1.8 millones de casos) (Arnold, M., Abnet, C. et. al. 2020).

En México, en el 2019 se registraron 88,683 defunciones debido a la presencia de tumores malignos, cifra que representa el 12% de las defunciones totales, para enero y agosto del 2020 se registraron 683,823 defunciones, de las cuales el 9% fueron a causa de tumores malignos (60,421). La morbilidad reportada de tumores malignos en órganos digestivos en población  $\geq 20$  años fue del 23% para hombres y el 12% para las mujeres. (Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer inegi.org.mx 2023).

Se han reportado factores asociados al estado nutricional que juegan un papel clave en el desenlace de los pacientes (Misiak and Kruczyk, 2014). La desnutrición es una característica frecuente de los pacientes con cáncer, lo que resulta en pérdida de peso debido a la falta de ingesta o absorción de nutrimentos y está presente en alrededor del 39% de los cánceres colorrectales, el 44% de cánceres de esófago y/o estómago y 67% de páncreas (Moreau, J. Ordan, M. et. al. 2019).

Esta condición tiene un impacto definitivo en varios aspectos del tratamiento del cáncer y sus resultados; reducción de la intensidad del tratamiento, aumento de la toxicidad del tratamiento, disminución de la calidad de vida de los pacientes, aumento de las complicaciones como infecciones, dehiscencia de la herida quirúrgica, mayor tiempo de estancia hospitalaria, readmisión hospitalaria a los 30 días, y por último, la peor de las complicaciones, la muerte (Bossi, P. Delrio, P. et. al. 2021; Kenny, E. Samavat, H. et. al. 2021).

En el 2008, se estableció el compromiso por parte de los presidentes de las Sociedades y Asociaciones de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional de América Latina y el Caribe, la Sociedad Americana de Nutrición Clínica Enteral y Parenteral

y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, en el marco del XI Congreso de FELANPE/XV Congreso de AMAEE, en mayo de 2008: Todo paciente hospitalizado debe ser evaluado dentro de las primeras 24 a 48 horas, con un método de tamizaje validado y de acuerdo a su resultado, deberá ser derivado para evaluación nutricional formal (De la Cruz, J.C. Figueredo, R. et. al 2008).

A pesar de las recomendaciones que se han establecido en las Guías de Práctica Clínica internacionales, otras declaraciones como la de Cartagena en 2019 y Viena 2022, sobre el derecho a la evaluación y terapia nutricional, existen áreas de oportunidad en el campo de la nutrición clínica a nivel mundial.

En el presente estudio se propone una herramienta útil, de bajo costo, confiable y con aplicabilidad clínica, que auxilie en la detección de individuos en riesgo de desarrollar complicaciones postquirúrgicas asociadas a desnutrición. En pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente, con diagnósticos de tumores del tracto gastrointestinal y por consiguiente, establecer los protocolos terapéuticos preventivos de acción.

### **Antecedentes**

#### **Epidemiología mundial y nacional del Cáncer (Ca)**

Según el reporte del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) del 2020, los procesos oncológicos en órganos digestivos representan los siguientes porcentajes respecto al número de nuevos casos en el mundo: colon 6%, estómago 5.6%, hígado 4.7%, recto 3.8%, esófago 3.1%, páncreas 2.6%, cavidad oral 2.0%, ano 0.3% (Sung, H. Ferlay, J. et. al. 2020). Por otro lado, la mortalidad global en este tipo de tumores para el cáncer de colon es del 5.8%, estómago 7.7%, hígado 8.3%, recto 3.4%, esófago 5.5%, páncreas 4.7%, cavidad oral 1.8%, ano 0.2% (Sung, H. Ferlay, J. et. al. 2020).

En México, se reportó que en 2019, se registraron 88,683 defunciones por tumores malignos, lo que representan 12% de las defunciones totales. El porcentaje de morbilidad por tumores malignos de órganos digestivos en población de 20 años o más en hombres, fue del 23% y para mujeres del 12%. El porcentaje de defunciones

en éstos mismos pacientes empieza a ser relevante en el grupo mayor de 30 años; en los hombres entre 30-59 años el cáncer de colon, recto y ano fue de 12% mientras que el de estómago representó el 10% de las defunciones; de igual manera en hombres mayores de 60 años el porcentaje de defunciones por cáncer de hígado representó el 9%, y el de colon, recto y ano el 8%. En mujeres de entre 30-59 años el porcentaje de defunciones en tumores en colon, recto y ano fue de 6% y en mayores de 60 años, nuevamente colon, recto y ano con un 8% e hígado en un 10% (Día mundial contra el cáncer inegi.org.mx 2023).

### **Fisiopatología del cáncer.**

El cáncer es una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo. Es una enfermedad genética, suceden cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, en especial, cómo se forman y multiplican (<https://www.cancer.gov>).

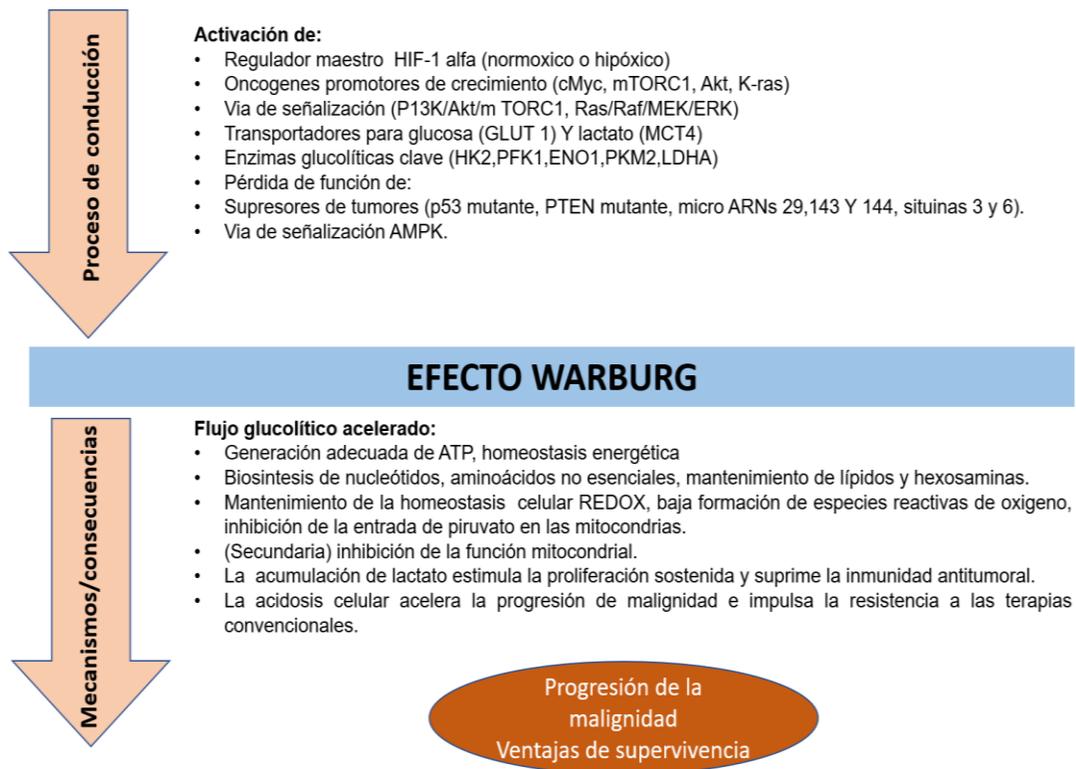
Los cambios genéticos que causan cáncer se producen en general por estos motivos:

- Errores que ocurren cuando las células se multiplican.
- Daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (<https://www.cancer.gov>).

Las células oncológicas son metabólicamente diferentes a las células normales, entre 1923 y 1924 el fisiólogo Otto H. Warburg describió por primera vez una mejor y acelerada capacidad de transformar la glucosa en lactato incluso ante la presencia abundante oxígeno, la causa de tal diferencia es que en estas células existe un daño mitocondrial, lo cual resulta en una tasa de absorción de glucosa de 10 a 40 veces mayor y una producción de lactato que es de 10 a 100 veces más rápida que la oxidación completa de la glucosa (Vaupel, P. and Multhoff 2021).

Algunas de las causas de estas adaptaciones metabólicas son la sobreexpresión del factor inductor de hipoxia (HIF1), la activación de los oncogenes (cMyc, Ras) y pérdida de la función de proteínas supresoras de tumor (como p53 mutante, fosfatasa mutante y homólogo de tensina (PTEN), microARN y sirtuinas con

funciones supresoras). Todo lo anterior provoca una serie de cambios en el metabolismo celular, aumentando el flujo glucolítico, acumulación de lactato, hipoxia, biosíntesis de nucleótidos, aminoácidos no esenciales, lípidos y hexosaminas, sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y por consecuencia, acidosis extracelular. Esto junto con la progresión maligna de la enfermedad, así como la resistencia a las terapias convencionales (Figura 1)



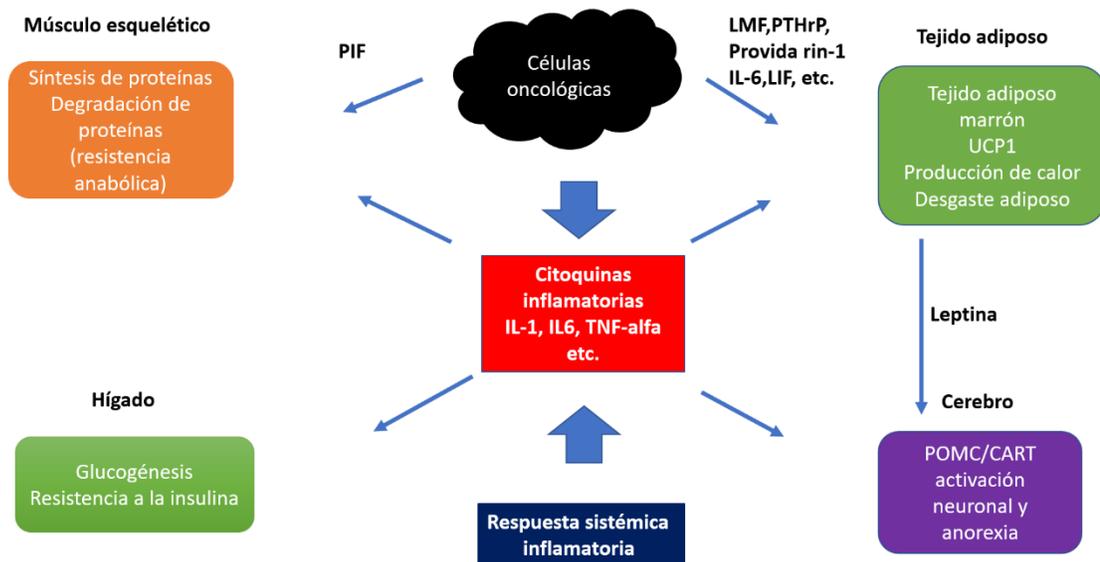
**Figura 1. Efecto Warburg: Dogma histórico vs comprensión actual.**

Adaptado al Español de: (Vaupel, P. and Multhoff 2021).

### **La desnutrición en el paciente con cáncer**

La desnutrición está presente con el diagnóstico de cáncer en alrededor del 15 al 40% de los casos y esta incidencia aumenta durante el tratamiento, caracterizando a un 40-80% de los pacientes en fases avanzadas (Bossi, P. Delrio, P. et. al. 2021). Es una condición clínica frecuente cuya etiología se debe a diversos factores, es un

proceso multimodal debido que compromete la ingestión de alimentos, incrementa las necesidades de energía y de proteínas, disminuyendo los estímulos anabólicos, la actividad física y alterando el metabolismo de diferentes órganos y/o tejidos (Arends, Baracos, et al.,2017). Una de las principales causas de la desnutrición en el individuo con cáncer es la anorexia, la cual es propiciada por la secreción de citoquinas proinflamatorias, hormonas y cambios neuroendocrinos, así como cambios psicológicos tales como depresión. (Rohm, M. Zeigerer, A. et. al. 2019). En la caquexia inducida por cáncer, el metabolismo del tumor puede ser al menos, parcialmente responsable de la desnutrición, ya que la glucólisis aeróbica típica de las células tumorales es energéticamente ineficiente (Efecto Warburg) (Rohm, M. Zeigerer, A. et. al. 2019). El desarrollo del proceso tumoral induce la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las cuales modifican el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, e inducen cambios en el control neuroendocrino del apetito (Arends, Baracos, et al.,2017). Por lo tanto, los principales componentes reguladores del apetito que se alteran son el neuropéptido Y (NPY), la proteína relacionada con el gen agutí (AgRP) que promueve apetito, la proopiomelanocortina (POMC) y la transcriptasa regulada por cocaína y anfetaminas (CART), que suprimen el apetito (Nishikawa, H. Goto, M. et. Al. 2021). La anorexia puede verse potenciada por los síntomas físicos como dolor, fiebre, diarrea, dolor abdominal y dificultad respiratoria, así como por trastornos psiquiátricos como depresión y delirio. Existe relación entre la caquexia inducida por cáncer y alteraciones en el músculo esquelético, el tejido adiposo, el hígado y el cerebro (Moreau,J. Ordan, M. et. Al. 2019).



**Figura 2. Mecanismo de la caquexia inducida por cáncer**

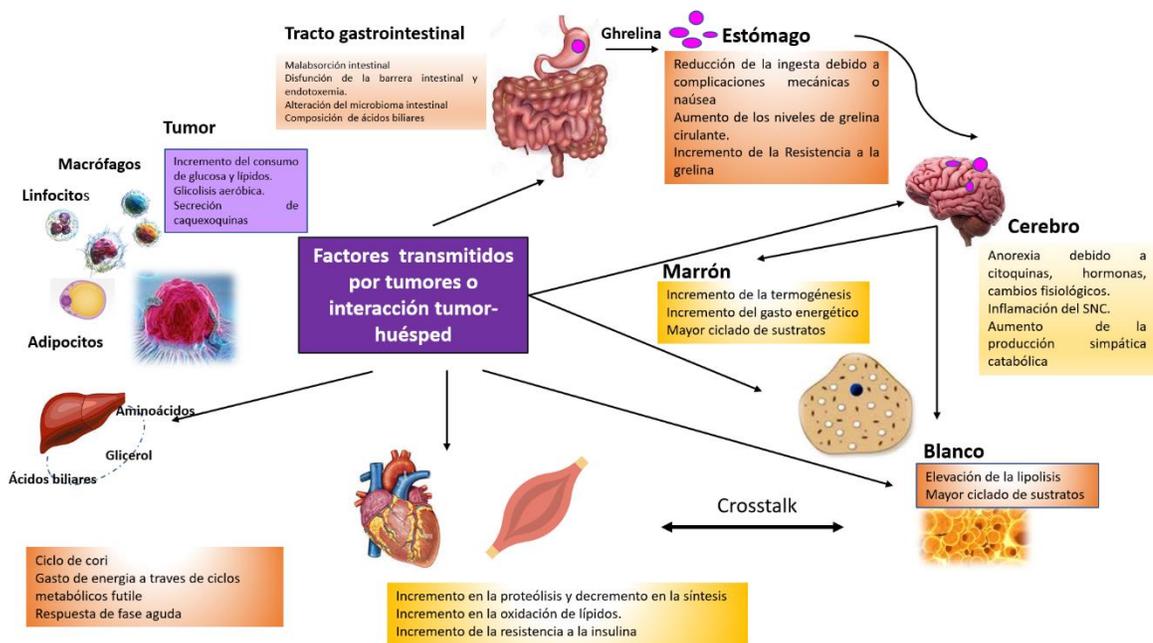
**PIF; factor inductor de proteólisis, LMF; factor movilizador de lípidos, PTHrP; proteína relacionada con la hormona paratiroidea, LIF; factor inhibidor de la leucemia, UCP1; proteína de desacoplamiento 1, POMC; proopiomelanocortina, CART; transcriptasa regulada por cocaína y anfetamina.**

Adaptado al Español de: Nishikawa, H. Goto, M. et. al. 2021

**Desnutrición en el paciente con cáncer gastrointestinal.**

En pacientes con cáncer gastrointestinal existen, las limitaciones mecánicas como la dificultad para tragar, así como la sensación de saciedad temprana o las náuseas que, restringen la captación y recuperación de energía. Por lo tanto, la pérdida de peso se produce hasta en 83% de los pacientes con malignidad gastrointestinal superior e inferior, está presente en alrededor del 39% de los cánceres colorrectales, en el 44% de los cánceres de esófago y/o estómago, y 67% de páncreas (Moreau, J. Ordan, M. et. al. 2019).

De este modo, la disminución de la ingesta de energía y su control central por sí solo no puede ser la única razón de la desnutrición, lo que sugiere que el metabolismo energético periférico podría estar alterado en el estado caquéctico. Al analizar metabólicamente el cuerpo y sus principales sistemas en órganos periféricos, se han descubierto mecanismos de desgaste que impactan el sistema de homeostasis energética y, por lo tanto, puede representar sitios clave en la patogénesis de los trastornos graves de desnutrición humana (Rohm, M. Zeigerer, A. et. al. 2019).



**Figura 3. Descripción general de los procesos que consumen energía durante la caquexia.**

Adaptado al español de: Rohm, M. Zeigerer, A. et. al. 2019

### Herramientas de Tamizaje Nutricional

En las Instituciones de Salud de Estados Unidos certificadas por The Joint Commission, es un requisito la detección de pacientes en riesgo de desnutrición en las primeras 24 horas posteriores a su ingreso. Para esto, se aplican herramientas de tamizaje nutricional que deben cumplir con las siguientes características; de fácil uso y convenientemente rápido (tome < 5 minutos), que no involucre cálculos, no

incluya datos de laboratorio y no sea invasiva (Anthony P. S. 2008) La práctica basada en la evidencia, requiere que los clínicos tomen decisiones válidas y relevantes, que repercutan en el desenlace clínico de los pacientes (Anthony P. S. 2008). Una herramienta de detección validada debe ser adecuada para el tipo de población, el diagnóstico, el entorno y debe contribuir a demostrar la eficacia para detectar pacientes en riesgo nutricional. La validez se mide por la sensibilidad y especificidad de la prueba. La primera consiste en detectar realmente a las personas que tienen la afección y la segunda, que detecte a las personas libres de la afección. Idealmente, una prueba de detección debería ser altamente sensible y específica. Algunas de estas herramientas incluyen; Malnutrition Universal Screening Tool, Nutritional Risk Screening 2002, Mini Nutritional Assessment, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, y el Subjective Global Assessment (Anthony P. S. 2008). El tamizaje nutricional es el proceso que orienta al clínico a descartar el riesgo de desnutrición o detectarlo y continuar con una evaluación más detallada y precisa, que incluye exploración física, pruebas de laboratorio, antropometría, entre otras. Cabe señalar, que algunas herramientas de detección de riesgo nutricional se dividen en dos partes (tamizaje y evaluación si fuera necesario) enunciamos en el siguiente cuadro algunas de ellas (Keller, U. 2019).

**Tabla 1. Principales Herramientas de Tamizaje y Evaluación Nutricional**

<b>Herramienta de tamizaje nutricional</b>	<b>Parámetros Antropométricos e Historia Clínica</b>	<b>Parámetros bioquímicos</b>
Índice de pronóstico nutricional.	Pliegue cutáneo tricipital	Albúmina, transferrina, sensibilidad cutánea retardada.
Índice de pronóstico inflamatorio y nutricional.	Ninguno	Albúmina, prealbúmina, PCR, alfa-1 glucoproteína ácida.
Evaluación Global Subjetiva (SGA)	Historia del peso, historia dietética, estrés metabólico, síntomas físicos, capacidad funcional, síntomas gastrointestinales.	Ninguna
Birmingham Nutrition Puntuación de riesgo	Pérdida de peso, IMC, apetito, habilidad para comer, factor de estrés, diagnóstico médico.	Ninguna
Clasificación de riesgo nutricional	Pérdida de peso, porcentaje de peso ideal, ingesta dietética, función gastrointestinal.	Ninguna
Mini evaluación nutricional (MNA)	Peso, talla, circunferencia media de brazo, circunferencia de pantorrilla, historia dietética, apetito, vía de alimentación.	Albúmina, prealbúmina, colesterol, recuento de linfocitos.
Herramienta de tamizaje nutricional	Apetito, pérdida de peso no intencionada.	Ninguna

Herramienta de tamizaje simple	IMC, porcentaje de pérdida de peso.	Albúmina
Evaluación nutricional completa	IMC, pérdida de peso involuntaria, pliegue cutáneo tricipital, circunferencia media de brazo.	Albúmina, prealbúmina y recuento total de linfocitos.
Evaluación universal de tamizaje de malnutrición (MUST).	IMC, cambios de peso, presencia de enfermedad aguda.	Ninguna
Tamizaje de riesgo nutricional 2002. (NRS 2002).	Pérdida de peso, IMC, ingesta de alimentos, diagnóstico médico.	Ninguna
Cuestionario de evaluación nutricional corto.	Pérdida de peso reciente, apetito, uso de suplementos orales o alimentación por sonda.	Ninguna
Control del estado nutricional (CONUT).	Ninguna	Albúmina, colesterol total, recuento de linfocitos.
Índice de Maastricht	Porcentaje de peso ideal.	Albúmina, prealbúmina y recuento total de linfocitos.
Índice de riesgo nutricional	Peso actual y habitual	Albúmina
Indicadores nutricionales de ancianos para evaluación de la desnutrición geriátrica	Historia nutricional	Albúmina, hemoglobina, colesterol total y recuento total de linfocitos.

En México y América Latina desde el 2008 se estableció el compromiso por parte de los presidentes de las Sociedades y Asociaciones de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional de América Latina y el Caribe, de la Sociedad Americana de Nutrición Clínica Enteral y Parenteral y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, en el marco del XI Congreso de FELANPE/XV Congreso de AMAEE: Todo paciente hospitalizado debe ser evaluado dentro de las primeras 24 a 48 horas, con un método de tamizaje validado, y de acuerdo a su resultado, deberá ser derivado para evaluación nutricional formal (De la Cruz, J.C. Figueredo, R. et. al 2008).

Como se menciona anteriormente, los pacientes oncológicos son una población que *per se*, es muy vulnerable a la desnutrición y sus consecuencias negativas. Por lo que se ha desarrollado una herramienta de tamizaje nutricional específica para cáncer: la valoración global subjetiva generada por el paciente (PG-SGA), que es ampliamente recomendada por diversas instituciones internacionales como la Academy of Nutrition and Dietetics (AND). Sin embargo, algunos ítems del PG-SGA pueden ser percibidos como complicados de comprender por los pacientes y poco práctico de evaluar para los profesionales de la salud, especialmente el examen físico (Zhang, Q. Li, X.R. et. al., 2021). El poder predictivo de esta herramienta de evaluación se ha estudiado en varios pacientes con cáncer, incluyendo pacientes con cáncer incurable, pacientes con quimioterapia ambulatoria y pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Zhang, Q. Li, X.R. et. al., 2021). Los tratamientos contra el cáncer incluyen la quimioterapia, radioterapia, quimio-radioterapia, inmunoterapia y la cirugía, entre otros: El resultado de la cirugía, en gran medida, del estado nutricional del paciente. Por lo tanto, un estado nutricional deficiente puede asociarse con el desarrollo de complicaciones, a veces más de una, como hemorragias, seromas, dehiscencia, infecciones, retrasos en el proceso de cicatrización, eventraciones y finalmente la muerte (García, Peña et al., 2019).

### **Desarrollo de una ecuación con valor predictivo de pronóstico de riesgo nutricional; contexto histórico.**

Desde 1978, el grupo de Buzby y colaboradores, identificaron una serie de parámetros que se asociaron con la tasa de complicaciones postquirúrgicas y de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía (Mullen, J., Gertner, M., et. al., 1978). En el estudio retrospectivo de 64 individuos pos operados, se identificaron factores inmunológicos disminuidos relacionados con mayor morbimortalidad: la migración de neutrófilos, IgG, IgM, IgA, C3, C4, formación de roseta, hipersensibilidad cutánea retardada (PSCR) y recuento total de linfocitos. Por otro lado, los parámetros nutricionales importantes fueron los siguientes: el porcentaje de pérdida de peso, la circunferencia media de brazo, índice creatinina/talla, y el pliegue cutáneo tricípital (PCT) , el nivel plasmático de albúmina (ALB), así como proteínas totales y la transferrina (TSF). Los hallazgos de este estudio fueron contundentes, pues se encontró que sólo el 3% de los pacientes prequirúrgicos no presentaban anomalías los parámetros citados. En cambio, el 35% de los casos presentaban 3 o más parámetros anormales; en este último grupo, el 23% presentaron complicaciones postquirúrgicas y un 8% de los pacientes con anomalías en sus parámetros, fallecieron.

En un segundo estudio retrospectivo realizado por el mismo grupo (Buzby et al., 1980), en 161 pacientes de cirugía general electiva, se desarrolló un modelo lineal predictivo para definir qué parámetros eran los que más influían en el desenlace de los pacientes, llegando entonces a la siguiente relación: el modelo lineal predictivo que relaciona el riesgo de morbilidad operativa, mortalidad o ambas está dado por la siguiente ecuación:

$$\text{IPN}_{\text{Original}} (\%) = 158 - [16.6 \times (\text{alb}_{\text{g/dl}})] - [0.78 \times (\text{PCT}_{\text{mm}})] - [0.2 \times (\text{TSF}_{\text{mg/dl}})] - [5.8 \times (\text{PSCR}_{\text{mm}})]$$

**Unidades de medida:** g/dl: gramos sobre decilitro, mm: milímetros, mg/dl: miligramos sobre decilitro.

**Abreviaturas:** Alb: albúmina, PCT: pliegue cutáneo tricípital, TSF: transferrina, PSCR: prueba de sensibilidad cutánea retardada.

Siendo el IPN (incidencia prevista de complicaciones), el porcentaje de riesgo de que ocurra en un individuo alguna complicación, la ALB estará dada en g/dl, PCT en mm, TSF en mg/dl, PSCR se sustituyó de acuerdo a la calificación que se obtuvo al aplicar tres tipos de antígenos; paperas, estreptoquinasa y tuberculosis, calificado como 0 (no reactivo), 1 (<5 mm de induración) o 2 (25 mm de induración). Así mismo, se definieron los puntos de cohorte para establecer parámetros de riesgo, resultando los siguientes porcentajes como referencia: Riesgo Bajo <40, Riesgo Intermedio: 40-49 y Riesgo Alto: ≥50.

En el tercer estudio (Smale, B. Mullen, J. et al., 1983) realizado por el mismo grupo, se puso a prueba el IPN en pacientes con cáncer gastrointestinal. Con 159 pacientes candidatos a cirugía electiva. A estos pacientes se les dio seguimiento en el pre y postoperatorio, dando lugar a un estudio prospectivo cuya conclusión fue que la siguiente: la distribución de pacientes se aproxima a una curva normal, sin embargo, la incidencia de complicaciones aumentó linealmente con el aumento del valor del IPN, siendo de un 100% con un IPN (incidencia mayor de complicaciones) mayor del 80%, lo cual fortalece el valor predictivo de morbilidad y mortalidad postoperatoria. Las complicaciones consideradas fueron: septicemia, absceso intraabdominal, infección de la herida, dehiscencia de la herida, formación de fístula, infección de vías urinarias, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, flebitis, insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, choque y muerte.

Como se documentó desde 1978, con los trabajos del Buzby y colaboradores, la identificación de la desnutrición en el paciente con cáncer del tracto gastrointestinal candidato a cirugía electiva es fundamental. En nuestro hospital como en muchos otros donde se trata el cáncer mediante cirugía, resulta difícil establecer herramientas de tamizaje nutricional y es aún más complicado, relacionar desde el punto de vista clínico el estado nutricional con el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y mortalidad. Poner en práctica, Muller, Buzby y colaboradores actualmente es complicado ya que, la PSCR es una prueba difícil de obtener,

debido a que no es un estudio rutinario durante el preoperatorio, e implica un costo extra para la institución, así como un tiempo de 48 a 72 horas para su lectura, adicionalmente en los últimos años, se provee con menos frecuencia al hospital por lo anterior el equipo de trabajo del departamento de Apoyo Metabólico y Nutricio propuso una adaptación al IPN original, que sustituye la PSCR por el recuento de linfocitos, tomando como base el hecho de que éste último parámetro fue tomado en cuenta en las variables de los estudios de validación del IPN. Es una prueba evaluadora de la reacción inmune y tiene la ventaja de obtenerse en pocas horas, siempre está disponible al ser la biometría hemática un estudio de rutina y más económico.

Se propone la siguiente ecuación:

$$\text{IPN Adaptado (\%)}: 158 - [16.6 \times (\text{alb}_{\text{g/dl}})] - [0.78 \times (\text{PCT}_{\text{mm}})] - [0.2 \times (\text{TSF}_{\text{mg/dl}})] - [5.8 \times (\text{linfocitos\#})]$$

**Unidades de medida:** g/dl: gramos sobre decilitro, mm: milímetros, mg/dl: miligramos sobre decilitro.

**Abreviaturas:** Alb: albúmina, PCT: pliegue cutáneo tricipital, TSF: transferrina, PSCR: prueba de sensibilidad cutánea retardada.

Posterior a los estudios de Muller, Buzby y colaboradores en 1984 apareció el IPN de Onodera el cual evalúa el estado nutricional e inflamatorio de un paciente.

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IPN Onodera: } (10 \times \text{alb}_{\text{g/dl}}) + (0.005 \times \text{linfocitos}_{\text{\# de células}/\mu\text{L}}).$$

Un valor más alto representa una mejor situación clínica del paciente. Cabe aclarar que, en diferentes estudios en los que se ha puesto a prueba el IPN Onodera, únicamente se ha utilizado como valor predictivo total de mortalidad y profundiza poco sobre el riesgo de morbilidad postoperatoria. Es una variable adicional del IPN diseñado por Müller y Buzby, motivo por el que es de nuestro interés comparar las tres ecuaciones y evaluar su sensibilidad, especificidad y concordancia entre ellos. En el siguiente cuadro se muestra una revisión sobre estudios donde se ha

implementado el IPN Onodera, el tipo de estudio, características de la población donde se aplicó y sus resultados:

**Tabla 2. Evidencia de la utilidad clínica del IPN Onodera.**

Autor / Año / País	Diseño del Estudio	Población	Desenlaces estudiados	Resultados
<b>Luvián-Morales, et al. 2019 México</b>	Cohorte retrospectiva  10 años	n= 3301  Ca colorrectal	Supervivencia	<p>Se observó que la supervivencia a 10 años fue menor en los pacientes con un índice &lt;43.4 comparado con puntajes superiores [IPN 43.5-47 y &gt;47.1] (<math>p= &lt;0.001</math>)</p> <p>Las concentraciones <math>\leq 3.49</math> g/dL de albúmina y <math>\leq 1,984</math> de la CTL se asoció con un menor tiempo de supervivencia evaluado a 10 años siendo ambas pruebas estadísticamente significativas (<math>p= &lt;0.001</math>)</p>
	Cohorte prospectiva	n= 180 Ca colorrectal	• Fuga anastomótica	<p>Por último, se evaluó la asociación del IPN con la supervivencia general, y se determinó que por cada aumento en una unidad en los puntajes de 43.5 – 47 y <math>\geq 47</math> se asociaron con un factor de protección del 34% aproximadamente [exp <math>\beta= 0.656</math>, IC95% 0.529 – 0.813; exp <math>\beta= 0.646</math>, IC95% 0.521 – 0.802 respectivamente]</p> <p>El IPN resultó ser un gran factor predictivo de complicaciones</p>

<p><b>Bailon, M., Perez, B.et al.,2019.</b></p> <p><b>Cohorte prospectiva España</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones</li> <li>• Sensibilidad y especificidad</li> </ul>	<p>globales (RR: 0.279; IC 95%: 0.141-0.552), complicaciones graves (RR: 0.355; IC 95%: 0.130-0.965), complicaciones infecciosas (RR: 0.220; IC 95%: 0.099-0.489) y fuga anastomótica (RR: 0.151; IC 95%: 0.036-0.640).</p> <p>El área bajo la curva ROC se estimó en 0.695.</p>	
<p><b>Japón (Shi &amp; Zhang, 2019)</b></p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>n= 340 Ca del estroma gastrointestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Tasa de supervivencia libre de recurrencia</li> </ul>	<p>Un puntaje alto <math>\geq 43</math> del IPN en el preoperatorio fue un mejor factor pronóstico independiente para la supervivencia.</p> <p>Sensibilidad, 72.0%; especificidad, 51.0%; y área bajo la curva característica operativa del receptor, 0.651.</p>
<p><b>España (Borda, Miranda, et al , 2017)</b></p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>n= 124 Ca Gástrico</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dehiscencia</li> <li>• Infecciosas</li> <li>• Sangrado</li> <li>• Fístulas</li> </ul>	<p>Los pacientes con IPN Onodera &lt;45 presentaron mayor frecuencia de complicaciones: 37.7% versus 12.7% [odds ratio (OR) = 4.17; IC 95% = (1.71-10.20); p =0.001], confirmada en el análisis multivariable: [OR = 4.17; IC 95% = (1.54-11.30); p = 0.005]. Los pacientes con IPN Onodera &lt;45 tuvieron más complicaciones graves-exitus: 20.8% versus 5.6%</p>

				[OR = 4.39; IC 95% = (1.31-14.68); p = 0.011].
<b>China</b> <b>(Yang, Gao et al., 2016)</b>	Revisión sistemática con metaanálisis  10 estudios incluidos	n= 3396 Ca gástrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicaciones postquirúrgicas</li> <li>• Estadio de la enfermedad</li> <li>• Clasificación TNM</li> <li>• Edad avanzada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión a ganglios linfáticos</li> </ul> </li> <li>• Supervivencia</li> </ul>	Los resultados agrupados indicaron que un IPN bajo, fue un predictor significativo de supervivencia general (SG) deficiente (HR = 1.89, intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1.67-2.13, p=<0.01) y complicaciones posoperatorias (OR = 1.74, 95 % IC = 1.41-2.16, p=<0.01).

Ca: cáncer; IPN: índice pronóstico nutricional; TMN: sistema de estadificación de cáncer; CTL: cuenta total de linfocitos

## **Justificación**

Los pacientes que padecen cáncer tienen un mayor riesgo de complicaciones cuando experimentan desnutrición. Es frecuentemente tratado con cirugía, sin embargo, los procedimientos quirúrgicos pueden provocar complicaciones, a veces más de una, como hemorragias, seromas, dehiscencia, infecciones, cicatrices hipertróficas y queloides, así como eventraciones (García, Peña et al., 2019). Aunque se conoce ampliamente que el cáncer y la desnutrición forman un binomio que desencadena resultados negativos, aun no logramos generar una cultura preventiva que contribuya a disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad. En un estudio retrospectivo realizado en pacientes con cáncer en Francia, Alemania e Italia se mostraron los siguientes resultados, en Francia: el diagnóstico de desnutrición en la primer hospitalización fue solo del 10%, el 13% fueron diagnosticados posteriormente y el 77% nunca se les hizo el diagnóstico de desnutrición durante sus hospitalizaciones y hasta su muerte o su alta. En Alemania solo el 16% de los pacientes recibieron nutrición parenteral domiciliaria y lo hicieron alrededor de 3 meses antes de su muerte. En Italia solo el 8.4% de los pacientes con cáncer metastásico recibieron prescripciones por parte del servicio de nutrición clínica, el tiempo promedio entre el diagnóstico de metástasis y la primera prescripción de nutrición clínica fue de hasta 6.6 meses. El tiempo promedio entre la primera prescripción de nutrición clínica y la muerte fue de 3.5 meses (Caccialanza, Goldwasser et al., 2020). Estos datos nos hablan de la poca y tardía atención en términos de nutrición a los pacientes oncológicos. En conclusión, es imprescindible tener una herramienta capaz de predecir el riesgo de desenlaces clínicos negativos, incluida la muerte en el paciente oncoquirúrgico y en consecuencia, emprender un plan de acción lo más temprano posible, que contribuye a disminuir tales riesgos.

En la actualidad y en nuestro hospital el IPN original es una herramienta difícil de aplicar pues la PSCR es una prueba que no se realiza de forma rutinaria en el paciente quirúrgico, toma hasta 48 horas obtener sus resultados y depende de la

intermitente disponibilidad de los reactivos. Derivado de ello, el presente trabajo retomó los trabajos que validaron el modelo predictivo y sustituyó dicha prueba por el recuento de linfocitos (#L), pues como se menciona más adelante, durante el proceso de validación estadística de la ecuación para el cálculo del IPN original en 1980, el recuento total de linfocitos fue tomado en cuenta como variable representativa del funcionamiento del sistema inmune de los pacientes con la siguiente adaptación:

IPN adaptado (%) :  $158 - 16.6 * (\text{Albúmina, ALB}) - 0.78 * (\text{Pliegue cutáneo tricípital, PCT}) - 20 * (\text{Transferrina}) - 5.8 * (\text{Recuento total de linfocitos, \#L})$ , siendo el IPN la incidencia prevista de complicaciones.

### **Hipótesis**

El Índice Pronóstico Nutricional adaptado (IPN<sub>a</sub>) es una herramienta capaz de identificar el riesgo de morbilidad y mortalidad con una sensibilidad  $\geq 85\%$  y especificidad  $\geq 75\%$  en pacientes con tumores sólidos del tracto gastrointestinal candidatos a cirugía electiva.

### **Objetivos**

#### **General**

Evaluar el desempeño de tres índices de pronóstico nutricional sobre el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas y la mortalidad a 30 días, en pacientes con diagnóstico de tumores sólidos del tracto gastrointestinal sometidos a cirugía electiva.

#### **Específicos**

- Evaluar la sensibilidad y especificidad de los tres IPN.
- Establecer puntos de corte indicativos de riesgo de complicaciones postquirúrgicas y mortalidad a los 30 días de su cirugía electiva.

#### **Espacio, tiempo y población**

El diseño de este protocolo de investigación es observacional, de tipo descriptivo y prospectivo, se realizó en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (HRLALM),

ISSSTE, CDMX, en el servicio de Apoyo Metabólico Nutricio. De agosto del 2020 a julio del 2021.

**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión:**

Pacientes adultos con diagnóstico de tumores sólidos del tracto gastrointestinal que serían intervenidos de cirugía oncológica electiva con objetivo terapéutico paliativo o curativo.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes en quienes se realizaron cirugías de urgencia.

Aquellos con enfermedad hepática crónica Child Pug C.

Enfermedad renal crónica con TFG<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Que hubieran recibido quimio y/o radioterapia durante las últimas 6 semanas o menos, previo a la cirugía.

Que presentaran procesos infecciosos activos 15 días previos a la cirugía.

**Consideraciones Éticas**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación perteneciente al hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (HRLALM), ISSSTE, CDMX, en mayo del 2020 con el siguiente número de registro: CONBIOÉTICA-09-CEI009-20190805, siguiendo todos los principios éticos y las pautas de protección de datos para recopilar la información de los pacientes incluidos en él. Adicionalmente el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro validó el registro del estudio en HRLALM. Nuestro estudio se apega a los lineamientos bioéticos internacionales de beneficencia, no maleficiencia, autonomía y justicia (Druml, Ch. Ballmer, Ballmer, P. et. al. 2016), a los dos principios generales de la Declaración de Helsinki; el respeto a participar libremente en un estudio de investigación científica conociendo mediante un consentimiento informado los pros, contras, riesgos y beneficios del presente estudio y el bienestar del paciente que debe estar siempre por encima de

la ciencia y la sociedad y por último basado en los lineamientos que dicta la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

## **Materiales y Métodos**

### **Datos demográficos**

Se recopilaron variables preoperatorias como edad, sexo, comorbilidades, tiempo y tipo de tratamiento oncológico médico (radio y/o quimioterapia) previo a la cirugía.

### **Datos antropométricos**

Peso habitual (PH), peso actual (PA), porcentaje de pérdida de peso, tiempo (en meses) de la pérdida de peso, estatura, circunferencia media de brazo y el pliegue cutáneo tricípital. Además, se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Todas las mediciones se tomaron con base en los lineamientos de la Sociedad Internacional para el avance de la Cineantropometría (ISAK) por sus siglas en inglés

Para la determinación del peso y estatura se utilizó la báscula mecánica con altímetro propiedad del hospital, para la medición del punto medio del pliegue cutáneo tricípital se utilizó una cinta métrica marca Lufkin y la medición del panículo adiposo con un plicómetro marca Harpended, el porcentaje de pérdida de peso se determinó con la siguientes fórmula  $(PH-PA)*100/PH$ .

### **Datos bioquímicos**

Se extrajo una muestra de sangre periférica por parte un flebotomista adscrito al laboratorio del HRLALM para determinar las concentraciones séricas de albúmina, transferrina, pruebas de funcionamiento hepático transaminasa glutámico oxalacética (tgo), alanina aminotransferasa (tgp) gama glutamil transferasa (ggt), bilirrubina directa (bd), bilirrubina indirecta (bi) y bilirrubina total (bt), recuento de linfocitos y leucocitos totales, glucosa, urea, nitrógeno ureico y creatinina,

En cuanto al método por el cual se determinaron las pruebas de laboratorio la albúmina, transferrina, colesterol, triglicéridos, tgo,tgp,ggt, bt, bi, bd, urea, nitrógeno ureico y creatinina fueron determinados mediante fotometría automatizada. El recuento de linfocitos se determinó por el método de impedancia citométrica de óptica libre. El equipo con el que se procesaron la urea, el nitrógeno ureico y la

creatinina fue un COBAS 8000c701; la albúmina, colesterol, triglicéridos, tgo, tgp, ggt, bilirrubina total, directa e indirecta fueron procesadas en un equipo COBASc501, la transferrina se procesó en un equipo COBAS 4000c311 y por último, el recuento de linfocitos se procesó en un equipo XN1000 Sysmex. Todos los equipos mencionados anteriormente fueron de la marca ROCHE®. Estas pruebas de laboratorio son parte del gabinete prequirúrgico que se toma como rutina por parte del equipo de cirujanos.

Por otro lado, 72 horas previas a la cirugía se solicitó al servicio de Medicina Preventiva del HRLALM realizar una prueba de sensibilidad cutánea retardada (PSCR) para tuberculosis de la marca comercial TUBERSOL® 5TU/0.1 ml. Este procedimiento y su interpretación fueron realizados por el equipo de enfermería que se encuentra adscrito a dicho departamento. En la superficie anterior al antebrazo, previa limpieza con alcohol etílico al 70% y se aspiró 0.1 ml de antígeno de tuberculina dentro de una jeringa de 1 ml. La punta de la aguja se introdujo en la capa más superficial de la piel con el lado biselado hacia arriba. La lectura de esta prueba se realizó a las 48 y 72 horas posteriores a la administración de la tuberculina, los reportes del servicio de enfermería se señalaron en mm de induración horas o bien, si no presentó eritema se reportó como 0 mm, lo que en su reporte interno resultó como negativo a tuberculosis. Para fines del estudio, cuando el resultado en mm fue de 0 mm, se sustituyó en la ecuación original y en la adaptada de IPN el número 0, cuando resultó en menos de 5mm de induración se sustituyó con el número 1 y cuando superó los 5 mm de induración se sustituyó con el número 2.

### **Cálculo de los índices de pronóstico nutricio**

Previo a la cirugía se calcularon los tres IPN:

**IPN Original (%):**  $158 - [16.6 \times (\text{alb}_{\text{g/dl}})] - [0.78 \times (\text{PCT}_{\text{mm}})] - [0.2 \times (\text{TSF}_{\text{mg/dl}})] - [5.8 \times (\text{PSCR}_{\text{mm}})]$

Se consideró la siguiente clasificación para la PSCR: 0 (no reactivo), 1 (<5<sub>mm</sub> de induración) o 2 (25<sub>mm</sub> de induración), y se tomaron en cuenta los puntos de

referencia del trabajo original para establecer los parámetros de riesgo: <40 bajo riesgo, 40 – 49 riesgo moderado, y  $\geq 50$  alto riesgo.

**IPN Adaptado (%):**  $158 - [16.6 \times (\text{alb}_{\text{g/dl}})] - [0.78 \times (\text{PCT}_{\text{mm}})] - [0.2 \times (\text{TSF}_{\text{mg/dl}})] - [5.8 \times (\text{linfocitos\#})]$

Para esta propuesta de índice, se consideraron las constantes originales de albúmina, PCT y TSF y se sustituyó la PSCR por el recuento de linfocitos. Se consideró la siguiente clasificación con base en lo reportados por: 0 (< $0.8 \times 10^3$  cel.), 1 ( $0.8-1.2 \times 10^3$  cel.) o 2 ( $\geq 1.2 \times 10^3$  cel.).

Se consideraron los puntos de referencia del trabajo original para establecer los parámetros de riesgo: <40 bajo riesgo, 40 – 49 riesgo moderado, y  $\geq 50$  alto riesgo.

**IPN Onodera :**  $(10 \times \text{alb}_{\text{g/dl}}) + (0.005 \times \text{linfocitos}_{\text{\# de células/\mu L}})$

Se consideraron los siguientes puntos de referencia para estadificar el riesgo nutricional: >45 bajo riesgo, 40-45 riesgo moderado, <40 alto riesgo.

### **Complicaciones postquirúrgicas**

Las complicaciones postquirúrgicas fueron cuidadosamente registradas durante los siguientes 30 días posteriores a la cirugía y durante su internamiento, en caso de haber egresado antes de los 30 días, se les dio seguimiento vía telefónica.

### **Análisis estadístico**

Para la descripción de los datos demográficos, se analizó la distribución de los datos cuantitativos mediante sesgo y curtosis. Los datos con distribución normal se reportaron a través de promedios y desviaciones estándar, mientras que aquellas variables con distribución sesgada se expresaron con medianas y rangos intercuantiles (cuartil 25-75). Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes.

Para evaluar la capacidad diagnóstica del IPN ajustado se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y posteriormente se graficó la curva ROC, con fines de desempeño diagnóstico.

Se realizó en análisis univariado y multivariado donde se correlacionó el puntaje de los tres IPN's con las complicaciones postquirúrgicas utilizando la regresión logística.

El análisis de estos resultados se realizó con el programa STATA v. 14.1, se consideró la significancia estadística mediante un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados y Discusión.

Participaron 65 pacientes en un periodo de tiempo de agosto del 2020 a julio del 2021, de los cuales la mayor parte de la población fueron hombres (56.9%), con una mediana de edad de 64 (56 – 72) años, (Ver tabla 2).

**Tabla 3. Características generales de la población**

	n=65
Sexo	
Hombre	37(56.9%)
Mujer	28 (43.1%)
Edad	64 (56-72)
Antropométricos	
PH (kg)	71.3± 12.19
PA (kg)	58.7 ±12.52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 ±4.13
PP (%)	17.8±9.2
TPP (meses)	4 (3-6)
CB (cm)	24±4.5
PCT (mm)	11.3 ±4.6

PH: peso habitual, PA: peso actual, IMC: Índice de masa corporal, PP: pérdida de peso, TPP: tiempo de pérdida de peso, CB: circunferencia de brazo, PCT: pliegue cutáneo tricipital.

Con relación a las patologías subyacentes que presentaron los pacientes el 46.2% vivían con diabetes mellitus (DM) tipo 2, el 32.3% con hipertensión arterial sistémica (HAS), el 4.6% con dislipidemia y 3.1% con enfermedad renal. De manera contraria a lo reportado en otras poblaciones, un estudio realizado en España en el que se

evaluaron a 180 pacientes con características similares al nuestro, y se identificó una prevalencia de 14.4% de DM, 58.8% de HAS, y 37.2% de dislipidemia (Bailon, M., Perez, B. et al., 2019). Estas diferencias pueden explicarse debido a las tasas elevadas de enfermedades crónicas en nuestro país (DM: 15.8%, HAS: 28.1%, dislipidemia: 60% y enfermedad renal crónica: 12.2%) (Instituto Nacional de Salud Pública México 2023).

Por otro lado, se pudo identificar que los pacientes presentaron un IMC de  $22.4 \pm 4.13 \text{ kg/m}^2$ , con una pérdida de peso del 17.8% en un periodo de tiempo promedio de 4 meses (3-6 meses), una circunferencia de brazo del  $24.0 \pm 4.5 \text{ cm}$  y un pliegue cutáneo tricípital de  $11.3 \pm 4.6 \text{ mm}$  (ver tabla 3). Con relación a estos datos antropométricos se puede considerar que nuestra población se encuentra en riesgo de desnutrición, tal como se ha identificado en distintos artículos que evalúan la correlación entre la circunferencia del brazo (CB) y el IMC en pacientes hospitalizados, los cuales han encontrado que tener una CB  $\leq 24 \text{ cm}$  predice correctamente en un 85% la posibilidad de tener un IMC  $< 18.5\%$ , (Benitez, N. Suarez J.P. et al. 2016). Por otro lado, otros autores han identificado que una CB  $\leq 25 \text{ cm}$  se pueden relacionar con IMC  $\leq 20.5 \text{ cm}$  (Kondrup, J. Rasmussen, H.H, et al. 2003). En nuestro estudio, se pudo identificar que algunos participantes presentaron mediciones y condiciones nutricias similares a lo reportado previamente.

Con relación a los cambios en el peso, se ha reportado que los pacientes que viven con Ca pueden tener cambios ponderales, presentando pérdidas de peso del 23%, en promedio (Mallet, R. Decazes, P. et al. 2021). De manera similar a lo anterior, pudimos identificar que la pérdida de peso en nuestra población fue elevada (17.8%) en un tiempo promedio de 4 meses.

**Tabla 4. Tratamiento médico previo a la cirugía**

<b>Tratamiento</b>	<b>n (%)</b>
Quimioterapia previa a la cirugía	20 (30.8)
Radioterapia previa a la cirugía	4 (6.2)
Quimio/Radioterapia previo a la cirugía	4 (6.2)
AINES	34 (52.3)
Antibióticos	40 (61.5)
Glucocorticoides	6 (9.2)

La decisión de aplicar los tratamientos antineoplásicos previo a la cirugía depende del estadio clínico de la enfermedad, consideramos incluir en la tabla 4 aquellos tratamientos médicos que pudieron afectar la respuesta del sistema inmune.

**Tabla 5. Localización y frecuencia del tumor primario**

<b>Localización</b>	<b>n (%)</b>
Colon	29 (44.6)
Gástrico	16 (24.6)
Páncreas	10 (15.3)
Esófago	4 (6.1)
Intestino delgado	4 (6.1)
Laringe	1 (1.5)
Hígado	1 (1.5)

Al describir la localización y frecuencia del tumor primario en nuestra población, se puede identificar que nuestros datos coinciden con lo reportado por la literatura internacional y nacional, donde el Ca de colon, estómago y páncreas fueron los tumores más frecuentes (Sung, H. Ferlay, J. et. al., 2020), (Estadísticas inegi.org.mx 2023).

**Tabla 6. Estudios de laboratorio de los participantes**

	<b>Resultado obtenido</b> Promedio (DE o rango intercuartilar)	<b>Parámetro de referencia</b>
Albúmina (g/dL)	2.6 ± 0.66	3.5-5.0
Transferrina (mg/dL)	146.4 ± 60.76	200-360
# Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	1.0± 0.56	1.3-4.8
TGO (UI/L)	24.5 (16-48)	4-37
TGP (UI/L)	21 (13.2-43)	4-41
GGT (UI/L)	66(22-169)	8-61
BT (mg/dL)	0.69 (0.46-1.15)	0.1-1.1
BD (mg/dL)	0.43 (0.24-1.0)	0.01- 0.3
BI (mg/dL)	0.22 (0.09-0.4)	0.2-1.0
Glucemia (mg/dl)	103 (82-121)	60-110
Urea (mg/dl)	35 (22-57.6)	16-39
Nitrógeno Ureico (mg/dl)	16.5 (11.1-27.0)	8-18
Creatinina (mg/dl)	0.78 (0.52-1.1)	0.6-1.2

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, GGT: Gamaglutamiltranspeptidas BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa BI: Bilirrubina indirecta.

Los resultados se reportaron como media +DE o mediana con rangos intercuantiles según su distribución

Como se mencionó anteriormente, los parámetros bioquímicos requeridos para la estimación de los IPN's son albúmina, transferrina y recuento de linfocitos, los cuales resultaron estar alterados (por debajo del rango mínimo aceptable). En la población incluida, se evidencio: disminución en las proteínas séricas de fase aguda (albúmina y transferrina), recuento bajo de linfocitos (anergia), disminución en la creatinina sérica (baja masa muscular), intensa respuesta aguda al estrés y probable hipoperfusión a órganos de choque, como el hígado por la acentuada elevación de las pruebas de función hepática (ver Tabla 5). En un estudio realizado en China por Liang, X., Liangliang, X et. alt., 2019, se evaluó el desempeño predictivo postoperatorio del IPN Onodera y el índice albúmina-bilirrubina en pacientes con cáncer hepatocelular, el 34.2% presentó concentraciones de albúmina <4g/dl, y el

22% cifras  $\leq 1.1$  de linfocitos. Con relación a los parámetros de función hepática para TGO el porcentaje de pacientes que presentaron valores  $>40$  fue del 47% y para TGP  $> 50$  fue de 35.9%, cabe aclarar que, en este estudio no midieron GGT, en el caso de la BT, el porcentaje de pacientes que obtuvieron valores  $>2.8$  mg/dl fue de 4.2%, los valores de estas pruebas de funcionalidad hepática se relacionan con mal pronóstico y complicaciones postquirúrgicas, lo cual es reflejo del deterioro con el que llegaron los pacientes, previo a la cirugía (Liang, X., Liangliang, X, et. al., 2019).

De acuerdo con los tres IPN, la distribución de los pacientes según el riesgo de mortalidad y complicaciones fue la siguiente:

Para el IPN original: riesgo bajo 9 (14.1%), riesgo moderado 3 (4.7%) y riesgo alto 53 (81.3%). En el IPN, adaptado la clasificación fue la siguiente: riesgo bajo: 7 (10.9%), riesgo moderado: 4 (6.3%) y riesgo alto: 53 (82.8%), en tanto que para el IPN Onodera: riesgo bajo: 0, riesgo moderado: 2 (3.1%) y riesgo alto: 62 (96.9%). Estos resultados varían de los encontrados en el estudio de Okadome, K. Baba, Y. et. al., 2018, donde en pacientes con cáncer de esófago a los cuales se les aplicó el IPN Onodera y los clasificó en dos categorías; riesgo bajo al 65.3% y riesgo alto al 34.7%. Es decir, en esta muestra, el porcentaje de pacientes en mejores condiciones clínicas prequirúrgicas fue mayor que en nuestro estudio, probablemente debido a que en nuestra muestra se incluyeron pacientes con diferentes tipos de cáncer gastrointestinal.

En el estudio de Gupta, A. Gupta, E. et. al., 2021, en el que se aplicó el IPN Onodera en pacientes con cáncer colorrectal, se evidenció que en el grupo con un  $IPN < 44.5$ , el porcentaje de complicaciones fue del 23.5%, mientras que en el grupo con un  $IPN \geq 44.5$ , la tasa de complicaciones fue sólo del 7.29%. Nuestros resultados revelan que los pacientes en general, presentan peores puntajes de IPN, pues sus parámetros bioquímicos, funcionales e inmunológicos se encontraron en su mayoría, por debajo del rango mínimo aceptable. Esto podría explicar la tasa de mortalidad de (49.2%), los factores externos que se podrían asociar a los malos

puntajes de nuestros pacientes podrían incluir el retraso en el diagnóstico médico, retraso en el inicio de protocolo quirúrgico, poca disponibilidad de tiempos quirúrgicos y personal de salud (cirujanos y enfermeras) insuficiente, pues cabe resaltar que el presente estudio se llevó a cabo durante el inicio y agudización de la pandemia de COVID 19 (Ghidinelli, F. De Pascale, S. et.al. 2020). En nuestro país Mudarra. M. Rivas, F. et. al., 2022, documentaron que los pacientes quirúrgicos han competido con los pacientes de COVID-19 por los recursos sanitarios, especialmente por la disponibilidad de camas en UCI, lo que ocasionó un aumento de hasta 4 veces la incidencia de perforaciones gastrointestinales, la estancia hospitalaria aumentó 5 días y la demora en la atención 4.5 horas.

**Tabla 7. Comparación de los participantes por riesgo de acuerdo con los diferentes índices de riesgo calculados**

	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
IPN original	9 (14.1%)	3 (4.7%)	52 (81.3%)
IPN adaptado	7 (10.9%)	4 (6.3%)	53 (82.8%)
IPN Onodera	0 (0%)	2 (3.1%)	62 (96.9%)

**IPN: Índice pronóstico nutricional, IPN Buzby y Adaptado:** Riesgo Bajo <40, Riesgo moderado 40-49, Riesgo alto ≥50, **IPN Onodera:** Riesgo Bajo >45, Riesgo moderado 40-45, Riesgo alto <40.

Las complicaciones fueron registradas cuidadosamente, las principales fueron las siguientes: choque hipovolémico con 38 (58.5%), fistulas de 35 (53.8%), muerte 32 (49.2%), el resto de las complicaciones se resumen en la tabla 8. Después del estudio de Buzby y colaboradores en la década de 1980, prácticamente no se realizaron más estudios utilizando el IPN original, desconocemos las razones, por lo que para la presente discusión, tomaremos el último estudio realizado por este mismo equipo de trabajo. En el estudio de Smale, B. Mullen, J. et al., 1981 en el que se aplicó el IPN Original a pacientes de cirugía oncológica abdominal, el porcentaje de complicaciones postquirúrgicas varió al encontrado en nuestros resultados, en

este estudio encontraron: septicemia: 11.9%, abscesos: 6.2%, Neumonía: 5.0%, y falla respiratoria de 3.1%, lo cual difiere significativamente respecto de lo encontrado en nuestra población.

Claramente la tasa de complicaciones fue menor en este estudio que incluso fue hecho a inicios de la década de 1980, lo cual nos hace reflexionar sobre el avance lento en materia de prevención de las complicaciones postquirúrgicas asociadas al estado nutricional y el estado general de salud con el que se inicia el tratamiento en nuestro medio. En un estudio prospectivo realizado por Yu, P. Kai, X. et.al, 2021 en 192 pacientes prequirúrgicos con cáncer de esófago se aplicaron cuatro IPN's: IPN Onodera, índice de Riesgo Nutricional (IRN), índice de riesgo nutricional geriátrico (IRNG) y el puntaje de control del estado nutricional (CONUT) donde se encontró que el IPN Onodera presentó una sensibilidad de 44% y especificidad de 65.%, el IRN con una sensibilidad del 66.0% y especificidad de 63.4%; el IRNG con sensibilidad de 72% y especificidad de 78.9% y CONUT con sensibilidad de 42% y especificidad de 69% para la predicción de morbilidades perioperatorias como: complicaciones mayores, complicaciones infecciosas, complicaciones generales y retraso en el alta hospitalaria.

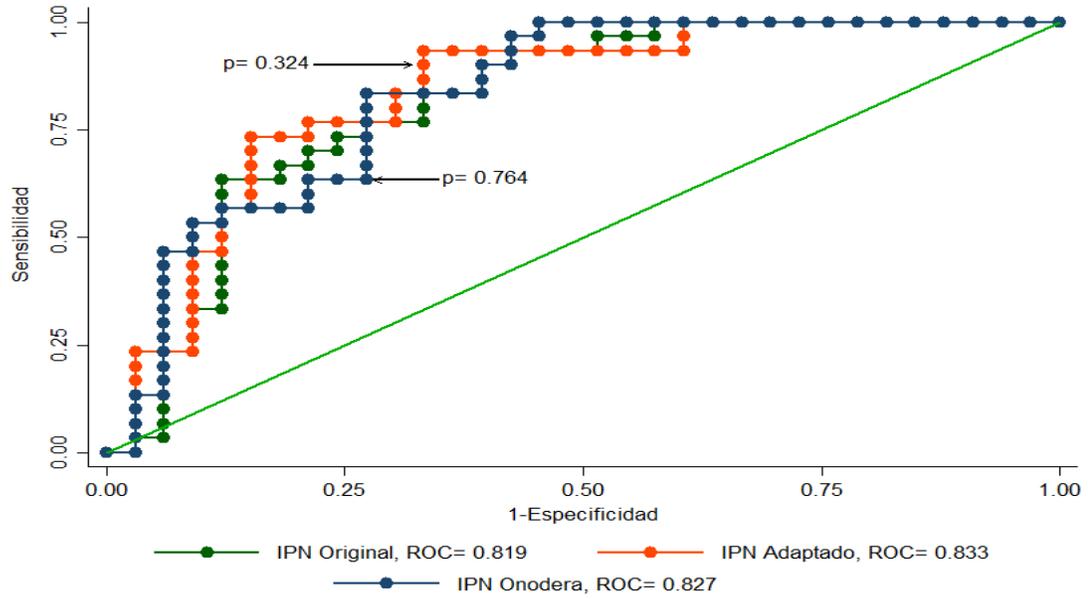
**Tabla 8. Complicaciones Postquirúrgicas**

<b>Complicación</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Choque hipovolémico	38 (58.5)
Fistulas	35(53.8)
Muerte	32 (49.2)
Dehiscencia	26 (40.0)
Sepsis abdominal	25 (38.5)
Neumonía	20 (30.8)
Falla respiratoria	13 (20.0)
Falla cardiaca	8 (12.3)
Infección de vías urinarias	2 (3.1)
Evento cerebral vascular	0 (0)

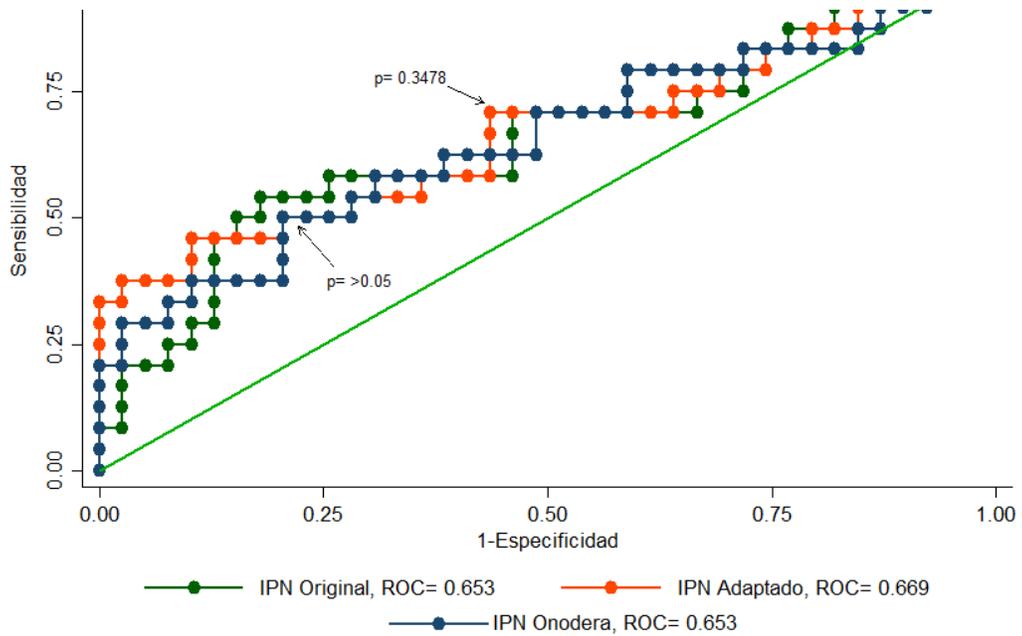
Los valores del área bajo la curva (ABC) de las complicaciones postquirúrgicas y muerte se resumen en el cuadro 8. Para el IPN Onodera resultó significativo la variable muerte: ABC= 0.82 (0.72-0.93),  $p=0.00$ , sepsis abdominal: ABC= 0.65 (0.51-0.83),  $p=0.03$ , neumonía ABC= 0.64 (0.49-0.80),  $p=0.05$ , para el IPN Original, muerte ABC= 0.81 (0.70-0.92),  $p=0.00$ , sepsis abdominal: ABC=0.66 (0.51-0.80),  $p=0.02$ , neumonía ABC=0.67 (0.22-0.53),  $p=0.02$ . El resto de las complicaciones no resultaron valores significativos sin embargo los presentamos como parte de los resultados complementarios del estudio. En el estudio de Bailon, M., Perez, B. et al., 2019 encontraron que el ABC fue de 0.695 y un punto de corte óptimo de 43.25 tomando como variable de referencia la presencia de complicaciones globales. Lo anterior concuerda con nuestro estudio pues en nuestra variable: presencia de alguna complicación el ABC fue de 0.690 (tabla 9), mientras que el punto de corte para el IPN Onodera y la presencia de complicaciones fue de 33.0, lo cual no concuerda con el estudio de Bailon, M., Perez, B. et al. 2019, pues nuestra población dada sus condiciones clínicas deterioradas puntuó peor. Para el caso de los IPN Original y Adaptado se carece de literatura actual que haga referencia al ABC y puntos de corte sensibilidad y especificidad, sin embargo el estudio en el que se puso a prueba el IPN Original Smale, B. Mullen, J. et al. 1981 en pacientes con cáncer, publicaron que la distribución de los pacientes se aproxima a una curva en forma de campana; sin embargo, la incidencia de complicaciones aumentó linealmente con el incremento del IPN, llegando al 100 % con un IPN (incidencia prevista de complicaciones) superior al 80%. en este estudio no reportaron sensibilidad y especificidad individualmente por cada complicación, sin embargo si reportaron puntos de corte que dividen a su población en grupo de riesgo alto >40 y grupo de bajo riesgo <40.

**Tabla 9. Valores de curva ROC.**

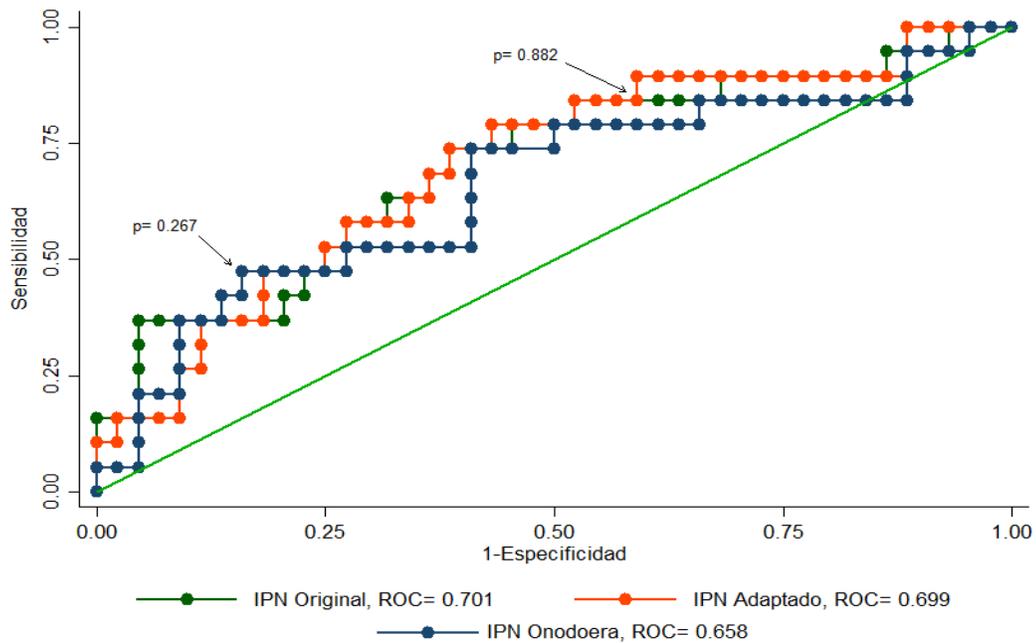
Complicaciones	IPN Onodera		IPN Original		IPN Adaptado	
	ABC (IC95%)	p	ABC (IC95%)	p	ABC (IC95%)	p
Presencia de alguna complicación	0.69 (0.53 –0.84)	0.16	0.66 (0.51-0.81)	0.21	0.69 (0.56-0.81)	0.15
<b>Muerte</b>	<b>0.82 (0.72-0.93)</b>	<b>0.00</b>	<b>0.81(0.70-0.92)</b>	<b>0.00</b>	<b>0.82(0.72-0.92)</b>	<b>0.00</b>
Choque	0.55 (0.40-0.69)	0.76	0.58(0.46-0.75)	0.25	0.60(0.46-0.75)	0.13
Fistulas	0.47(0.33-0.61)	0.74	0.48(0.34-0.62)	0.82	0.49(0.34-0.69)	0.07
Dehiscencia	0.53(0.39-0.76)	0.63	0.52(0.37-0.67)	0.74	0.53(0.38-0.68)	0.63
Sepsis	0.59(0.39-0.67)	0.23	0.63(0.49-0.78)	0.07	0.61(0.47-0.76)	0.12
<b>Sepsis abdominal</b>	<b>0.65(0.51-0.83)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.66(0.51-0.80)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.67(0.53-0.82)</b>	<b>0.01</b>
<b>Neumonía</b>	<b>0.64(0.49-0.80)</b>	<b>0.05</b>	<b>0.67(0.22-0.53)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.67(0.53-0.82)</b>	<b>0.02</b>
Falla respiratoria	0.59(0.42-0.76)	0.30	0.63(0.47-0.80)	0.12	0.63(0.47-0.80)	0.08
Falla cardiaca	0.54(0.33-0.75)	0.69	0.60(0.41-0.80)	0.33	0.62(0.43-0.81)	0.25



**Figura 4. Curvas ROC de los tres IPN's para predecir muerte.**



**Figura 5. Curvas ROC de los tres IPN's para predecir sepsis abdominal**



**Figura 6. Curvas ROC de los tres IPN's para predecir neumonía**

**Tabla 10. Sensibilidad y especificidad de los IPN para muerte y presencia de complicaciones postquirúrgicas.**

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<b>Muerte</b>				
IPN Original	58.2	0	100	30.3
IPN Adaptado	56.1	0	100	24
IPN Onodera	50.8	0	100	6.5
<b>Presencia de complicaciones</b>				
IPN Original	90.9	0	83.3	0
IPN Adaptado	91.2	0	86.6	0
IPN Onodera	92.06	0	96.6	0

El IPN Original mostró una sensibilidad de 96% para la variable muerte, especificidad de 57% y un punto de corte óptimo de 53, para la variable sepsis abdominal una sensibilidad de 96%, especificidad de 97%, y un punto de corte de 23.2, para la variable neumonía, mostró una sensibilidad de 95%, especificidad 93%

y un punto de corte óptimo de 26.3, el resto de las complicaciones no resultaron significativas.

En el IPN Adaptado al igual que en el original las variables con mejor desempeño predictivo fueron: muerte con una sensibilidad de 96%, especificidad de 60%  $p < 0.00$ , un punto de corte óptimo de 52.2, sepsis abdominal con una sensibilidad de 96% y especificidad de 97%  $p < 0.01$  y un punto de corte de 21.3, para neumonía: sensibilidad de 95%, especificidad de 88% y un punto de corte de óptimo de 31.39  $p = 0.02$ . Lo anterior muestra que tanto el IPN original como el Adaptado son herramientas con un buen desempeño predictivo (tabla 11).

**Tabla 11. Sensibilidad, Especificidad y Puntaje de los IPN.**

<b>Presencia de alguna complicación</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Puntaje</b>
IPN Original	81	80.0	47.0
IPN Adaptado	80	80.0	51.5
IPN Onodera	81	80.0	33.0
<b>Muerte</b>			
IPN Original	96	57.6	53.1
IPN Adaptado	96	60.6	52.2
IPN Onodera	96	45.5	29.5
<b>Choque</b>			
IPN Original	97	96.3	23.3
IPN Adaptado	97	96.3	21.3
IPN Onodera	97	96.3	39.0
<b>Fistulas</b>			
IPN Original	94	96.7	25.4
IPN Adaptado	91	96.7	25.8
IPN Onodera	77	96.7	34.5
<b>Dehiscencia</b>			
IPN Original	96.2	97.4	23.2
IPN Adaptado	96.2	94.9	23.3
IPN Onodera	96.2	92.3	37.5

<b>Sepsis</b>			
IPN Original	95.5	93.0	26.3
IPN Adaptado	95.5	86.0	34.1
IPN Onodera	95.5	86.0	35.5
<b>Sepsis abdominal</b>			
IPN Original	96.0	97.5	23.2
IPN Adaptado	96.0	97.5	21.3
IPN Onodera	96.0	97.5	39.0
<b>Neumonía</b>			
IPN Original	95.0	93.3	26.36
IPN Adaptado	95.0	88.9	31.39
IPN Onodera	95.0	95.6	38.0
<b>Falla respiratoria</b>			
IPN Original	92.3	92.3	29.7
IPN Adaptado	92.3	98.1	21.3
IPN Onodera	92.3	98.1	39.0
<b>Falla cardíaca</b>			
IPN Original	87.5	56.1	64.5
IPN Adaptado	87.5	63.2	62.2
IPN Onodera	87.5	87.7	35

Para el resto de las complicaciones los IPN's no mostraron desempeño predictivo significativo y presentaron inconsistencias, pues el valor de la sensibilidad, especificidad y puntaje óptimo de corte no concuerdan entre si, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra, por lo que se deben hacer más estudios con mayor número de participantes.

**Tabla 12. Análisis de regresión logística univariado de los IPN's de acuerdo con características de la población, antropométricos y complicaciones reportadas.**

	IPN original			IPN Adaptado			IPN Onodera			
	Coefficiente	valor p	R <sup>2</sup>	Coefficiente	valor p	R <sup>2</sup>	Coefficiente	Intervalo	valor	R <sup>2</sup>
Edad	0.16 (-0.38 a 0.71)	0.549	0.006	0.21 (0.29 a 0.72)	0.402	0.012	0.10 (0.23 a 0.03)	(0.23 a 0.03)	0.151	0.034
Sexo	8.33 (-5.128 a 21.79)	0.221	0.025	6.25 (-6.33 a 18.85)	0.324	0.016	-0.63 (-4.09 a -2.83)	(-4.09 a -2.83)	0.717	0.002
<b>% PP</b>	<b>0.88 (0.20 a 1.57)</b>	<b>0.012</b>	<b>0.099</b>	<b>0.90 (0.27 a -1.54)</b>	<b>0.006</b>	<b>0.119</b>	-0.15	(-0.33 a 0.027)	0.094	0.045
<b>CB</b>	<b>-2.11 (-3.48 a -0.74)</b>	<b>0.003</b>	<b>0.134</b>	<b>-1.89 (-3.18 a 0.611)</b>	<b>0.005</b>	<b>0.125</b>	<b>0.50</b>	<b>(0.15 a 0.86)</b>	<b>0.006</b>	<b>0.120</b>
<b>Complicaciones</b>	<b>4.67 (1.23 a 8.11)</b>	<b>0.009</b>	<b>0.108</b>	<b>4.44 (1.25 a 7.64)</b>	<b>0.007</b>	<b>0.113</b>	-0.87	(-1.77 a 0.03)	0.058	0.058
Choque	7.13 (-6.3 a 58.07)	0.293	0.018	7.99 (-4 a 57.30)	0.204	0.026	-7.37	(-4.18 a 24.23)	0.67	0.003
<b>Muerte</b>	<b>28.18 (16.85 a 39.52)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.289</b>	<b>26.43 (15.90 a 36.95)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.29</b>	<b>-7.04</b>	<b>(-9.94 a -4.14)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.27</b>
Sepsis	11.44 (-2.67 a 25.55)	0.11	0.041	9.95 (-3.11 a 23.13)	0.136	0.036	-1.966	(-5.59 a 1.66)	0.283	0.019
<i>Sepsis abdominal</i>	<i>13.15 (-0.25 a 26.55)</i>	<i>0.054</i>	<i>0.059</i>	<b>13.22 (0.81 a 25.63)</b>	<b>0.037</b>	<b>0.069</b>	-3.23	(-2.72 a 4.11)	0.063	0.056
Fistulas	-0.812 (-14.27 a 12.64)	0.904	0.000	-1.94 (-14.47 a 10.58)	0.757	0.002	0.695	(-2.72 a 4.11)	0.686	0.003
IVU	21.04 (-16 a 64.88)	0.27	0.020	16.1 (-19.30 a 64.47)	0.367	0.013	-4.55	(-14.23 a 24.84)	0.34	0.014
<b>Neumonía</b>	<b>17.60 (3.7 a 31.51)</b>	<b>0.014</b>	<b>0.095</b>	<b>16.43 (3.48 a 29.38)</b>	<b>0.014</b>	<b>0.096</b>	<b>-3.66</b>	<b>(-7.26 a -0.068)</b>	<b>0.046</b>	<b>0.064</b>
Dehiscencia	4.19 (-9.48 a 17.86)	0.54	0.006	4.33 (-8.39 a 17.05)	0.499	0.008	-1.44	(-4.91 a 24.80)	0.408	0.011
Falla cardiaca	12.37 (-7.53 a 32.27)	0.219	0.025	13.53 (-4.91 a 31.97)	0.147	0.034	-2.05	(-7.14 a 3.05)	0.425	0.010
Falla respiratoria	13.06 (-3.69 a 29.81)	0.124	0.038	11.92 (-3.69 a 27.54)	0.132	0.037	-1.73	(-6.06 a 2.58)	0.425	0.010

IVU: infección de vías urinarias, CB:circunferencia de brazo, PP: pérdida de peso.

En el análisis de regresión logística univariado se incluyeron las variables que mostraron mejores correlaciones de acuerdo con los IPN's. Como se puede observar el %PP, neumonía, muerte y la presencia de cualquier complicación reportada durante el estudio se relacionó con peores calificaciones en cualquiera de las tres herramientas, cabe señalar que el IPN Original y Adaptado obtuvieron coeficientes similares. Cuando el porcentaje de pérdida de peso se correlacionó con el IPN Original y el Adaptado, no encontramos significancia con el IPN Onodera, para el caso de la circunferencia de brazo se encontró un valor de  $p < 0.05$  cuando se correlacionó contra los 3 IPN's, en cuanto a la presencia de complicaciones postquirúrgicas obtuvimos resultados significativos con los tres IPN's, para la variable muerte encontramos un valor de  $p < 0.0001$  cuando se correlacionó con los tres IPN's, en tanto que la presencia de neumonía también resultó significativa al enfrentarla con los tres IPN's  $p < 0.05$ . El resto de las complicaciones no obtuvimos resultados estadísticamente significativos (ver tabla 12). Posteriormente ajustamos las complicaciones postquirúrgicas reportadas con las variables de edad, sexo, porcentaje de pérdida de peso y circunferencia de brazo identificando que los coeficientes de las variables: presencia de complicaciones, muerte, neumonía y sepsis abdominal continuaron siendo estadísticamente significativos en los tres IPN's. Es así que para la presencia de cualquier complicación se incrementaron los puntajes del IPN original y adaptado [Original: 5.49 (2.16, 8.82), Adaptado: 5.38 (2.31, 8.44)] y disminuye en el IPN Onodera: -1.16 (-2.06, 0.26).

Hasta el momento no se han encontrado estudios con metodología similar a la nuestra. En un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer gástrico tratados con cirugía curativa donde se aplicó el IPN Onodera no se observó una asociación entre la presencia de infecciones y la supervivencia general [HR(IC 95%): 2.343 (0.815–6.739)] sin embargo aquellos pacientes con puntajes  $\geq 45$  presentaron mayor supervivencia [HR (IC 95%) 4.261 (1.734–10.47)] Takechi,H. Fujikuni, N. et al. 2020). De manera similar, aunque con un análisis estadístico distinto identificamos que aquellos pacientes que fallecieron obtuvieron una reducción en 6.5 puntos de

su IPN (ver tabla 13). En términos generales se puede observar que el IPN Original y Adaptado se relacionan con la presencia global de alguna complicación, neumonía, sepsis y sepsis abdominal.

**Tabla 13. Análisis multivariado ajustado a edad, sexo, porcentaje de pérdida de peso y circunferencia de brazo.**

	IPN Original			IPN Adaptado			IPN Onodera		
	Coefficiente (IC95%)	valor p	R <sup>2</sup>	Coefficiente	valor p	R <sup>2</sup>	Coefficiente	valor p	R <sup>2</sup>
<b>Complicaciones</b>	<b>5.49 (2.16, 8.82)</b>	<b>0.002</b>	<b>0.314</b>	<b>5.38 (2.31, 8.44)</b>	<b>0.001</b>	<b>0.330</b>	<b>-1.16 (-2.06, 0.26)</b>	<b>0.012</b>	<b>0.23</b>
<b>Muerte</b>	<b>25.22 (14.18, 36.25)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.402</b>	<b>23.75 (13.54, 33.96)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.409</b>	<b>-6.67 (9.53, -3.80)</b>	<b>0.000</b>	<b>0.377</b>
Choque	10.27 (-3.09, 23.63)	0.129	0.215	10.73 (-1.62, 23.09)	0.088	0.225	-1.86 (-5.38, 1.66)	0.295	0.155
Falla respiratoria	10.28 (-6.06, 26.62)	0.213	0.204	9.18 (-6.03, 24.40)	0.232	0.205	-1.53 (-5.84, 2.76)	0.477	0.147
Falla cardiaca	12.89 (-5.88, 31.67)	0.175	0.208	13.60 (-3.77, 30.99)	0.122	0.218	-1.75 (-6.71, 3.20)	0.481	0.147
Dehiscencia	10.87 (-2.89, 24.64)	0.119	0.217	11.77 (-9.33, 24.47)	0.069	0.231	-3.31 (-6.88, 0.25)	0.068	0.188
<b>Neumonía</b>	<b>19.12 (5.63, 32.60)</b>	<b>0.006</b>	<b>0.284</b>	<b>6.28 (4.82, 29.97)</b>	<b>0.008</b>	<b>0.281</b>	<b>-3.77 (-7.40, -0.15)</b>	<b>0.041</b>	<b>0.200</b>
IVU	9.47 (-30.61, 49.55)	0.638	0.185	7.86 (-29.42, 45.15)	0.674	0.187	-1.42 (-11.89, 9.05)	0.787	0.140
Fístulas	-5.02 (-18.48, 8.44)	0.458	0.190	-4.94 (-17.46, 7.56)	0.432	0.193	1.27 (-2.24, 4.79)	0.47	0.147
<b>Sepsis abdominal</b>	<b>13.22 (0.67, 25.77)</b>	<b>0.039</b>	<b>0.241</b>	<b>13.65 (2.09, 25.22)</b>	<b>0.021</b>	<b>0.257</b>	<b>-3.46 (-6.73, -0.18)</b>	<b>0.039</b>	<b>0.202</b>
<b>Sepsis</b>	<b>17.25 (3.67, 30.83)</b>	<b>0.014</b>	<b>0.266</b>	<b>15.86 (3.22, 28.50)</b>	<b>0.015</b>	<b>0.266</b>	<b>-3.79 (-7.39, -0.19)</b>	<b>0.039</b>	<b>0.201</b>

El IPN Onodera obtuvo una  $p=0.031$ , lo cual es concordante con los resultados de nuestro estudio pues como se muestra en la tabla 12, la variable muerte obtuvo una  $p<0.0001$  en los tres IPN's, lo cual refleja la fuerza estadística que tienen estas herramientas para predecir la presencia de muerte en el paciente oncoquirúrgico.

## **Conclusiones**

EL IPN Adaptado y Original resultaron tener una adecuada sensibilidad y especificidad para predecir la presencia de alguna complicación postquirúrgica, de forma individual; neumonía, sepsis abdominal y muerte también fueron predichas de forma adecuada por los IPN's antes mencionados. El IPN Onodera también mostró buen desempeño con las variables anteriores, excepto para la predicción global de alguna complicación. Es necesario realizar más estudios en el futuro que contribuyan a identificar factores de riesgo asociados al estado nutricional preoperatorios en el paciente oncológico con el objetivo de emprender un plan de acción preventivo que disminuya la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

## **Literatura Citada**

- 1.- "Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (2020), inegi.org.mx.
- 2.- Arnold, M., Abnet, C. C., Neale, R. E., Vignat, J., Giovannucci, E. L., McGlynn, K. A., & Bray, F. (2020). Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*, 159(1), 335–349.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068> p.p. 1-10.
- 3.- Misiak, M. & Kruczyk, I. (2014). Severe Undernutrition: Prevalence, Mechanisms, Consequences. *Clin Nutr. ESPEN LLL Programme*.
- 4.- Mullen, J. L., Gertner, M. H., Buzby, G. P., Goodhart, G. L., & Rosato, E. F. (1979). Implications of malnutrition in the surgical patient. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 114(2), 121–125. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1979.01370260011001> p.p. 121-125.
- 5.- Buzby, G. P., Mullen, J. L., Matthews, D. C., Hobbs, C. L., & Rosato, E. F. (1980). *Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. American journal of surgery*, 139(1), 160–167. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90246-9) p.p. 160-165.

- 6.- Smale, B. F., Mullen, J. L., Buzby, G. P., & Rosato, E. F. (1981). The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer*, 47(10), 2375–2381. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810515\)47:10<2375::aid-cnrc2820471009>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810515)47:10<2375::aid-cnrc2820471009>3.0.co;2-j) p.p. 2375-2381.
- 7.- Dempsey, D. T., Buzby, G. P., & Mullen, J. L. (1983). Nutritional assessment in the seriously ill patient. *Journal of the American College of Nutrition*, 2(1), 15–22. <https://doi.org/10.1080/07315724.1983.10719905> pp 16-23.
- 8.- Onodera, T., Goseki, N., & Kosaki, G. (1984). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients, 85(9), 1001–1005. extracción del abstract.
- 9.- Mudarra García, N., Naranjo Peña, I., Olivares Pizarro, S. P., Riquelme Oliveira, A., Granizo Martínez, J. J., Rodríguez Prieto, Mudarra García, N., Naranjo Peña, I., Olivares Pizarro, S. P., Riquelme Oliveira, A., Granizo Martínez, J. J., Rodríguez Prieto, I., & Pérez Muñoz, R. (2020). Pre-Surgical Nutrition Support Reduces the Incidence of Surgical Wound Complications in Oncological Patients. *Nutrition and cancer*, 72(5), 801–807. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1653473>., & Pérez Muñoz, R. (2020). Pre-Surgical Nutrition Support Reduces the Incidence of Surgical Wound Complications in Oncological Patients. *Nutrition and cancer*, 72(5), 801–807. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1653473> p.p.1-6.
- 10.- Luvían-Morales, J., González-Trejo, S., Carrillo, J. F., Herrera-Goepfert, R., Aiello-Crocifoglio, V., Gallardo-Rincón, D., Ochoa-Carrillo, F. J., & Oñate-Ocaña, L. F. (2019). Association of the prognostic nutritional index and overall survival in patients with colorectal cancer: A STROBE compliant retrospective cohort study. *Cancer medicine*, 8(7), 3379–3388. <https://doi.org/10.1002/cam4.2212> p.p. 3381-3385.
- 11.- Bailón-Cu Bailón-Cuadrado, M., Pérez-Saborido, B., Sánchez-González, J., Rodríguez-López, M., Velasco-López, R., C Sarmentero-Prieto, J., I Blanco-Álvarez, J., & Pacheco-Sánchez, D. (2019). Prognostic Nutritional Index predicts morbidity

after curative surgery for colorectal cancer.  
<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.08.015> p.p. 3-6.

12.- Shi, W. K., Zhang, X. H., Zhang, J., Yu, M., Yuan, Y. J., Xiong, W., Zhang, C. H., He, Y. L., & Wei, Z. W. (2019). Predictive ability of prognostic nutritional index in surgically resected gastrointestinal stromal tumors: a propensity score matching analysis. *Japanese journal of clinical oncology*, 49(9), 823–831.  
<https://doi.org/10.1093/jjco/hyz078> p.p. 1-9.

13.- Borda, F., Miranda, C., Borda, A., Echeverría, E., Guerra, A., Iñigo, J. J., & Zozaya, J. M. (2017). Relation between preoperative prognostic Onodera's Index and postsurgery complications in the R0 gastric carcinoma resection. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 40(1), 67–75. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0007> p.p. 69-72.

14.- Yang, Y., Gao, P., Song, Y., Sun, J., Chen, X., Zhao, J., Ma, B., & Wang, Z. (2016). The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 42(8), 1176–1182.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.029> p.p. 1-7.

15.- Rohm, M., Zeigerer, A., Machado, J., & Herzig, S. (2019). Energy metabolism in cachexia. *EMBO reports*, 20(4), e47258.  
<https://doi.org/10.15252/embr.201847258> p.p. 1-3.

16.- Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8491. <https://doi.org/10.3390/ijms22168491> p.p.6.

17.- Vaupel, P., & Multhoff, G. (2021). Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *The Journal of physiology*, 599(6), 1745–1757.  
<https://doi.org/10.1113/JP278810> p.p. 1745-1746.

- 18.- Anthony P. S. (2008). Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 23(4), 373–382. <https://doi.org/10.1177/0884533608321130> p.p. 373,375.
- 19.- Keller U. (2019). Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *Journal of clinical medicine*, 8(6), 775. <https://doi.org/10.3390/jcm8060775> p.p.2.
- 20.- Zhang, Q., Li, X. R., Zhang, X., Ding, J. S., Liu, T., Qian, L., Song, M. M., Song, C. H., Barazzoni, R., Tang, M., Wang, K. H., Xu, H. X., Shi, H. P., & Investigation on Nutrition Status and its Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group (2021). PG-SGA SF in nutrition assessment and survival prediction for elderly patients with cancer. *BMC geriatrics*, 21(1), 687. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02662-4> p.p. 2,3.
- 21.- Moreau, J., Ordan, M. A., Barbe, C., Mazza, C., Perrier, M., Botsen, D., Brasseur, M., Portefaix, C., Renard, Y., Tallière, B., Bertin, E., Hoeffel, C., & Bouché, O. (2019). Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer medicine*, 8(8), 3677–3684. <https://doi.org/10.1002/cam4.2238> p.p. 3678.
- 22.- Bossi, P., Delrio, P., Mascheroni, A., & Zanetti, M. (2021). The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(6), 1980. <https://doi.org/10.3390/nu13061980> p.p. 9-16.
- 23.- Castillo Pineda, J. C., Figueredo Grijalva, R., Dugloszewski, C., Díaz Reynoso, J. A., Spolidoro Noroña, J. V., Matos, A., Carrasco, F., Chirife, G., Vergara, A., Moya Rodríguez, J., Loyola, G., Alvarez, A., Barozzi, C., Vargas, M., & García de Lorenzo, A. (2008). Declaración de Cancún: declaración internacional de Cancún sobre el derecho a la nutrición en los hospitales [The Cancun Declaration: the Cancun International Declaration on the Right at the hospital]. *Nutricion hospitalaria*, 23(5), 413–417., p.p. 414.

- 24.- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660> p.p. 2011-2014.
- 25.- Benítez Brito, N., Suárez Llanos, J. P., Fuentes Ferrer, M., Oliva García, J. G., Delgado Brito, I., Pereyra-García Castro, F., Caracena Castellanos, N., Acevedo Rodríguez, C. X., & Palacio Abizanda, E. (2016). Relationship between Mid-Upper Arm Circumference and Body Mass Index in Inpatients. *PloS one*, 11(8), e0160480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160480> p.p. 1-10.
- 26.- Kondrup, J., Rasmussen, H. H., Hamberg, O., Stanga, Z., & Ad Hoc ESPEN Working Group (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(3), 321–336. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(02\)00214-5](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(02)00214-5) p.p. 321-324.
- 27.- Mallet, R., Decazes, P., Modzelewski, R., Lequesne, J., Vera, P., Dubray, B., & Thureau, S. (2021). Prognostic value of low skeletal muscle mass in patient treated by exclusive curative radiochemotherapy for a NSCLC. *Scientific reports*, 11(1), 10628. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90187-6> p.p.1-4.
- 28.- Takechi, H., Fujikuni, N., Tanabe, K., Hattori, M., Amano, H., Noriyuki, T., & Nakahara, M. (2020). Using the preoperative prognostic nutritional index as a predictive factor for non-cancer-related death in post-curative resection gastric cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC gastroenterology*, 20(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01402-z> p.p. 6.
- 29.- Kenny, E., Samavat, H., Touger-Decker, R., Parrott, J. S., Byham-Gray, L., & August, D. A. (2022). Adverse perioperative outcomes among patients undergoing gastrointestinal cancer surgery: Quantifying attributable risk from

malnutrition. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 46(3), 517–525. <https://doi.org/10.1002/jpen.2200> p.p.517,518.

30.- Ghidinelli, F., De Pascale, S., & Romario, U. F. (2020). COVID-19: Effect on patients with gastrointestinal cancer and surgery. *International journal of surgery (London, England)*, 82, 32–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.08.026> p.p. 32-33.

31.-Liang, X., Liangliang, X., Peng, W., Tao, Y., Jinfu, Z., Ming, Z., & Mingqing, X. (2021). Author Correction: Combined prognostic nutritional index and albumin-bilirubin grade to predict the postoperative prognosis of HBV-associated hepatocellular carcinoma patients. *Scientific reports*, 11(1), 15721. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95181-6> p.p.5-7.

32.- Wang, P. Y., Chen, X. K., Liu, Q., Xu, L., Zhang, R. X., Liu, X. B., & Li, Y. (2021). Application of four nutritional risk indexes in perioperative management for esophageal cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 147(10), 3099–3111. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03585-8>,p.p. 3101.

33.- Caccialanza, R., Goldwasser, F., Marschal, O., Ottery, F., Schiefke, I., Tilleul, P., Zalcman, G., & Pedrazzoli, P. (2020). Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Therapeutic advances in medical oncology*, 12, 1758835919899852. <https://doi.org/10.1177/1758835919899852>