

# Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en parámetros clínicos y bioquímicos en una población ambulatoria de pacientes intervenidos por cáncer de cabeza y cuello

D. A. DE LUIS, O. IZAOLA, R. ALLER<sup>1</sup>, M. GONZÁLEZ-SAGRADO, L. CUELLAR, M. C. TERROBA, T. MARTÍN

*Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina y Unidad de Investigación. Hospital Río Hortega. <sup>1</sup>Hospital Clínico. Universidad de Valladolid. Valladolid*

*INFLUENCE OF A W3 FATTY ACIDS ORAL ENHANCED FORMULA IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF HEAD AND NECK CANCER AMBULATORY PATIENTS*

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a cirugía pueden presentar una alta tasa de complicaciones ambulatorias. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la influencia de una fórmula enteral enriquecida en ácidos grasos omega 3 y arginina en la situación nutricional así como en la tasa de complicaciones clínicas (infecciones postoperatorias, complicaciones de la herida quirúrgica) de estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello intervenidos en nuestro centro (n = 30). Tras el alta hospitalaria se les administró 2 sobres día de un preparado enriquecido en ácidos grasos omega 3 y arginina durante 12 semanas. Realizándose una valoración nutricional en el tiempo basal (tras alta hospitalaria) y a las 12 semanas de tratamiento, así como una valoración de las complicaciones postoperatorias ambulatorias.

**Resultados:** La edad media fue de  $62,7 \pm 11,1$  años (3 mujer/27 varones). La duración media de la suplementación fue de  $90,8 \pm 22$  días. Se detectó una elevación significativa de las concentraciones séricas de albúmina, prealbúmina, transferrina y linfocitos. Los niveles séricos de PCR disminuyeron de una manera significativa ( $71,83 \pm 19,7$  md/dl vs  $25,4 \pm 10,1$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). No se detectó ganancia de peso ni variación en otras variables antropométricas. Se detectó una correlación positiva entre la ratio w3/w6 de la ingesta de ácidos poliinsaturados y los kgs de masa grasa ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ), así como la circunferencia muscular del brazo ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Al dividir a los pacientes en grupo I (ingesta ratio w3/w6  $< 0,51$ ) y grupo II (ingesta ratio w3/w6  $> 0,51$ ), el grupo II mostró mayor masa grasa final que el grupo I ( $17,52 \pm 6,3$  kg vs.  $13,9 \pm 5,1$  kg;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** A la dosis utilizada, esta fórmula inmunoenriquecida mejora los niveles séricos de albúmina, prealbúmina, transferrina y linfocitos, disminuyendo los niveles de proteína C reactiva en pacientes con cáncer de cabeza y cuello intervenidos. El incremento de masa grasa es superior en los pacientes con una ratio favorable en la ingesta de w3/w6.

**PALABRAS CLAVES:** Ácidos grasos omega 3. Cáncer de cabeza y cuello.

## ABSTRACT

**Introduction:** Postsurgical patients with head and neck cancer could have a high rate of ambulatory complications. The aim of our study was to investigate whether oral ambulatory nutrition of post surgical head and neck cancer patients with recent weight loss, using an omega 3 fatty acids and arginine diet could improve nutritional status and complications.

**Design:** A population of 30 ambulatory post surgical patients with oral and laryngeal cancer and recent weight loss was enrolled. At Hospital discharge post surgical head and neck cancer patients were asked to consume two cans per day of a specially designed omega 3 fatty acid and arginine enhanced supplement during 12 weeks.

**Results:** The average age was  $62.7 + 11.1$  years (3 females/27 males). The average days of dietary supplementation was  $90.8 + 22$  days. Blood albumin, prealbumin, transferrin and lymphocytes concentrations improved. C reactive protein decreased. Neither weight improvement nor other anthropometric parameters improved. A positive correlation between ratio w3/w6 and kg of fat mass ( $r = 0.69$ ;  $p < 0.05$ ) and with midarm circumference ( $r = 0.62$ ;  $p < 0.05$ ) were detected. Patients were divided in two groups; group I (ratio dietary intake w3/w6  $< 0,51$ ) and group II (ratio dietary intake w3/w6  $> 0,51$ ). Group II had more final fat mass than group I ( $17.52 + 6.3$  kg vs.  $13.9 + 5.1$  kg;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** At dose taken, immuno-enhanced formula increased blood proteins (albumin, prealbumin and transferrin) concentrations and decreased CRP. The increase of fat mass was higher in patients with better w3/w6 ratios.

**KEY WORDS:** Omega 3 fatty acids. Head and neck cancer.

*de Luis DA, Izaola O, Aller R, González-Sagrado M, Cuellar L, Terroba MC, Martín T. Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en parámetros clínicos y bioquímicos en una población ambulatoria de pacientes intervenidos por cáncer de cabeza y cuello. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 275-278.*

Trabajo aceptado: 18 de febrero de 2008

Correspondencia: Daniel de Luis Román. C/ Perales, 16 (Urb. Las Aceñas). 47130 Simancas (Valladolid). e-mail: dadluis@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello presentan una alta incidencia de malnutrición (1), además se conoce que pueden presentar alteraciones en su sistema inmunológico de defensa (2). Aunque estas alteraciones son multifactoriales, pueden ser moduladas por nutrientes específicos, como los ácidos grasos poliinsaturados  $w3$  y la arginina (3). El ácido eicosapentaenoico (EPA) ha mostrado su efecto antitumoral en modelos de adenocarcinoma murino (4). La administración de ácidos grasos poliinsaturados o cápsulas purificadas de EPA se ha asociado con una estabilización en la pérdida de peso de pacientes con cáncer de páncreas (5). Se ha demostrado como otros inmunonutrientes (arginina) pueden ser útiles, aumento de peso y disminución de complicaciones, en la nutrición enteral temprana de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de cabeza y cuello (6).

El objetivo de nuestro estudio fue investigar la influencia de una fórmula enteral inmunoenriquecida en el estado nutricional y complicaciones postoperatorias de un grupo de pacientes ambulatorios intervenidos por cáncer de cabeza y cuello.

## PACIENTES Y MÉTODOS

## PACIENTES

Se realizó un estudio prospectivo en 30 pacientes ambulatorios intervenidos de cáncer de cabeza y cuello, desde mayo del 2002 hasta octubre del 2004. Los criterios de exclusión fueron, afectación severa de la función hepática (concentración de bilirrubina  $> 3,5$  mg/dl) afectación severa de la función renal (creatinina sérica  $> 2,5$  mg/dl), infección intercurrente, enfermedad autoinmune y tratamiento esteroideo. Se realizó una evaluación nutricional en el momento del alta hospitalaria y a los 3 meses de seguimiento ambulatorio. La evaluación nutricional incluyó, medida de altura, peso, índice de masa corporal (IMC,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), circunferencia muscular del brazo y pliegue tricipital, con la realización de una bioimpedancia.

## Dieta

En el momento del alta hospitalaria a los pacientes intervenidos de cáncer de cabeza y cuello, se les prescribió dos sobres de un preparado enriquecido en ácidos omega 3. La tabla I muestra la composición de la fórmula Impact® oral sobres. Se realizó una encuesta dietética de 3 días (dos días laborables y un festivo), en el momento del alta y a los 3 meses para controlar la ingesta del paciente, así como la toma del suplemento. La ingesta calórica y de macronutrientes fue calculada mediante tablas de alimentos nacionales.

## Seguimiento

El peso fue medido con una báscula, con precisión de 0,1 kg, el índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Se utilizó un análisis de bioimpedancia para determinar la composición corporal (7). Una corriente eléctrica de 0,8 mA y 50 kHz es transmitida mediante un generador tipo (Biodynamics Model 310e, Seattle, WA, USA) y aplicada a tra-

TABLA I

## COMPOSICIÓN DEL SUPLEMENTO

	COMPOSICIÓN (1 sobre 300 ml)
Energía total (Kcal)	303
Proteína (g)	16,7
L-arginina	3,7
Caseína	13
Lípidos (g)	8,3
Ratio $w6/w3$	0,9
Ácido linoleico	0,9
EPA	0,6
DHA	0,4
Carbohidratos (g)	40,2
Fibra dietética (g)	3

Fibra dietética: goma guar. EPA: Eicosapentaenoico. DHA: docosahexaenoico.

vés de la piel usando electrodos adhesivos. La resistencia y reactancia fueron utilizadas para calcular el agua corporal total, así como la masa grasa y libre de grasa. Los cambios regionales en la antropometría de los pacientes se determinaron mediante el pliegue tricipital y circunferencia muscular del brazo.

Las complicaciones postoperatorias ambulatorias, fueron registradas como; no existente, infecciones generales (infección del tracto respiratorio y/o infección del tracto urinario), complicaciones locales como fístula y/o infección de la herida quirúrgica. También fueron registrados los episodios de diarrea.

## Determinaciones

Se realizó una extracción de sangre en ayunas para la determinación de albúmina (3,5-4,5 g/dl), prealbúmina (18-28 mg/dl), transferrina (250-350 mg/dl), y linfocitos ( $1,2-3,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ) con el autoanalizador (Hitachi, ATM, Mannheim, Ger). La proteína C reactiva (PCR) fue determinada mediante inmunoturbimetría (Roche Diagnostcis GmbH, Mannheim, Germany), con una sensibilidad analítica de 0,5 mg/dl. Las determinaciones fueron realizadas el mismo día por duplicado para evitar la variabilidad inter-investigador.

## Análisis estadísticos

Los resultados fueron expresados como media  $\pm$  desviación estándar. La distribución de las variables fue analizada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron analizadas mediante el test t de Student, cuando fue necesario se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Las variables no paramétricas fueron analizadas mediante los tests de Friedman y Wilcoxon. La prueba de Pearson fue utilizada para evaluar la correlación entre las ratios de ingestas  $w3/w6$  y otros parámetros. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de  $62,7 \pm 11,1$  años (3 mujer/27 varones). Los datos epidemiológicos de la población son mostradas en la tabla II. La duración media de la suplementación fue de  $90,8 \pm 22$  días.

TABLA II  
PACIENTES CARACTERÍSTICAS

	Grupo <i>n</i> = 30
Edad (años)	$62,7 \pm 11,1$
Varón/mujer	27/3
Peso corporal (kg)	$69,4 \pm 11,6$
Índice de masa corporal	$24,8 \pm 3,3$
Estadio tumoral	
III	7
IV	23
Localización del tumor	
Cavidad oral	8
Laringe	22

Para asegurar la adherencia al suplemento, se dispuso suficiente fórmula para mantener la prescripción de dos sobres diarios. No obstante, la ingesta media fue de  $1,8 \pm 0,82$  sobres/días. La ingesta total de calorías y proteínas, teniendo en cuenta la dieta oral y los suplementos fue (calorías  $1.744 \pm 616$  kcal/día) y (proteínas:  $87 \pm 39$  g/día). La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados fue de  $2,38 \pm 1,2$  g/día (w3 ácidos grasos) y  $5,29 \pm 1,31$  g/día (w6 ácidos grasos) con una ratio media de w3/w6 de  $0,51 \pm 0,48$ . La ingesta de EPA fue de  $1,3 \pm 0,9$  g/día.

La tabla III, muestra el incremento de los niveles de albúmina, prealbúmina, transferrina y linfocitos. Los niveles de PCR disminuyeron tras la suplementación ( $71,83 \pm 19,7$  md/dl vs.  $25,4 \pm 10,1$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos (Tabla IV). El análisis de correlación, mostró una correlación positiva entre la ratio de w3/w6 y los kg de masa grasa ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ), así como la circunferencia muscular del brazo ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Los pacientes fueron divididos en dos grupos, grupo I (ratio w3/w6  $< 0,51$ ) y grupo II (ratio w3/w6  $> 0,51$ ). El grupo II mostró una mayor masa grasa final que el grupo I ( $17,52 \pm 6,3$  kg vs.  $13,9 \pm 5,1$  kg;  $p < 0,05$ ). No se detectaron otras diferencias significativas entre el grupo I y II.

La tolerancia gastrointestinal fue excelente, sin ningún episodio de diarrea. No se detectaron complicaciones de la herida

TABLA III  
EVOLUCIÓN BIOQUÍMICA

Parámetros	Basal	3 meses
Albúmina (g/dl)	$3,3 \pm 0,6$	$4,36 \pm 0,34^*$
Prealbúmina (mg/dl)	$21,2 \pm 8,2$	$24,6 \pm 6,1^*$
Transferrina (mg/dl)	$188,6 \pm 46,9$	$238,2 \pm 58,7^*$
Linfocitos ( $10^3$ uL/mm <sup>3</sup> )	$1.507,2 \pm 713$	$2.178 \pm 888^*$

\* ( $p < 0,05$ ) con respecto a los valores basales.

TABLA IV

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

CARACTERÍSTICAS	GRUPO	
	Basal	3 meses
Peso (kg)	$69,58 \pm 10,6$	$68,6 \pm 9,7$
Masa libre de grasa (kg)	$51,8 \pm 8,3$	$51,7 \pm 6,1$
Masa grasa (kg)	$16,8 \pm 5,3$	$17,3 \pm 5,7$
Pliegue tricípital (mm)	$12,8 \pm 4,9$	$11,3 \pm 4,1$
Circunferencia muscular del brazo (cm)	$27,3 \pm 3,4$	$27,6 \pm 4,8$

No diferencias significativas.

quirúrgica durante el seguimiento. Las infecciones generales fueron 3 (16,7%), no existiendo diferencias significativas en la ingesta de ácidos grasos omega 3 en estos pacientes.

DISCUSIÓN

La desnutrición e inmunosupresión son dos factores que aparecen en los pacientes con tumores de cabeza y cuello (8,9). Existen datos en la literatura que sugieren una mejoría en la situación nutricional y disminución de las complicaciones al utilizar fórmulas inmunomoduladoras. Los estudios se han realizado en pacientes con cirugía pancreática (10), cirugía de cáncer de colon y estómago (11), trasplante de médula ósea (12), pacientes críticos (13) y caquexia cancerosa (14).

Se ha demostrado en pacientes quirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, una mejoría del peso y de las complicaciones postoperatorias tempranas, al utilizar soporte de nutrición enteral postoperatorio enriquecido en arginina (6). No obstante, todos los estudios citados, han sido realizados en pacientes ingresados (6,14,15), con un corto periodo de nutrición enteral por sonda y/o yeyunostomía. En nuestro trabajo detectamos un incremento en las concentraciones de proteínas plasmáticas, linfocitos y disminución en la proteína C reactiva. Un resultado difícil de explicar fue la mejoría en la masa grasa observada en los pacientes con una mayor ratio de w3/w6. Recientemente, Fearon y cols. (16) han demostrado con suplementos enriquecidos en w-3, una estabilización del peso en pacientes con cáncer de páncreas. Algunos estudios han mostrado como la administración aislada de 2 g de EPA estabiliza la pérdida de peso (17). El consumo medio de EPA en nuestro trabajo fue de 1,3 g/día, sin embargo no queda claro porque el aumento fue a expensas de masa grasa y no de masa magra. Podemos preguntarnos, si un aumento de la cantidad neta de w3 o de la mejoría relativa de la ratio w3/w6 podría conseguir mejorar el anabolismo proteico y por tanto un aumento de la masa magra.

Por tanto debemos seguir profundizando en la mejoría en la cantidad de ácidos grasos omega 3 suplementados en fórmulas especiales, para valorar sus beneficios sobre parámetros inmunológicos (18) y variables clínicas (19).

En resumen, a la dosis utilizada, esta fórmula enriquecida mejora los niveles séricos de albúmina, prealbúmina, transferrina y linfocitos, disminuye las concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con cáncer de cabeza y cuello intervenidos. El incremento de masa grasa es superior en los pacientes con una ratio favorable en la ingesta de w3/w6.

## Bibliografía

1. Arriaga MA, Johnson JT, Kanel KT, Myers EN. Medical complications in total laryngectomy: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 611-615.
2. Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, von Blomberg-van-der Flier BME, Riezebos RK. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 1998; 17: 107-111.
3. Meydani S. Effects of (N-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biological function. *Nutrition* 1996; 12: S8-12.
4. Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ. Anticachectic and antitumour effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res* 1991; 51: 6089-93.
5. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36: 177-84.
6. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1126-9.
7. Pichard C, Slosman D, Hirschel B and Kyle U. Bioimpedance analysis in AIDS patients: an improved method for nutritional follow up. *Clin Res* 1993; 41: 53<sup>a</sup>.
8. Riboli E, Kaaks R, Esteve J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer causes and Control* 1996; 7: 147-56.
9. Bassett MR, Dobie RA. Patterns of nutritional deficiency in head and neck cancer. *Otol Head Neck Surg* 1983; 91: 119-25.
10. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16: 320-6.
11. Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L, Vignali A, Clombo S, Radaelli G, Di Carlo V. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine, omega-3 fatty acid, and RNA-enriched enteral diet. Effect on host response and nutritional status. *J of Parenteral and Enteral nutrition* 1999; 23: 314-20.
12. Coghlin-Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, Blume KG. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN* 2000; 24: 61-6.
13. Jones CD, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108-15.
14. Barber MD, Ross JA, Voss Ac. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 80-6.
15. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, Dandrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutrition* 2000; 19: 407-12.
16. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ et al. Effect of a protein and energy dense N3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-1486.
17. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS. The effect of polyunsaturated fatty acids. *Nutrition* 1996; 12 (Supl.): 27-30.
18. Kemen M, Senkal M, Homman HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J. Early postoperative enteral nutrition with arginine w 3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of impact. *Crit Car Med* 1995; 23: 652-8.
19. Daly J, Lieberman M, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato E. Enteral nutrition with supplemented arginine, RNA, and omega 3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-61.