

Original

Quimioterapia pre-operatoria y nutrición parenteral total en la neoplasia de colon

M. Farriol*, M. Pons**, N. Roca***, M. Martínez**, G. Delgado****

*Centro de Investigaciones Bioquímicas, CIBBIM (Hospital Vall d'Hebron). **Servicio de Farmacia (Hospital Sagrat Cor).

Unidad Soporte Nutricional (Hospital Sagrat Cor.) *Asesor Externo. Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: Valorar el efecto de la NPT después de la cirugía en pacientes con neoplasia de colon y quimioterapia previa a la resección neoplásica.

Material y método: Se incluyeron 27 pacientes (16 hombres y 11 mujeres) de $62,1 \pm 11,2$ años de edad. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos considerando si recibían (Grupo A; $n = 11$) o no (Grupo B, control; $n = 16$) quimioterapia previa a la cirugía. Un 59% de los pacientes se encontraba en estadio III de la enfermedad recibiendo, el 60% de ellos, tratamiento con 5-fluorouracilo más leucovorin a razón de $5,5 \pm 2,7$ ciclos/paciente y el resto otras pautas diferentes. La NPT se instauró de forma precoz tuvo una duración media de $11,7 \pm 9,2$ días. La valoración clínica y nutricional se realizó antes de la cirugía y al final de la NPT.

Resultados: El índice de masa corporal (ICM) medio fue de $24,1 \pm 2,2$ kg/m². Al comparar ambos grupos antes del inicio de la NPT se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el recuento de hematies y en el de plaquetas ($p = 0,013$ y $p = 0,02$, respectivamente). Estas diferencias desaparecieron al finalizar el tratamiento.

Conclusion: La administración de NPT puede normalizar los cambios hematológicos debidos a la quimioterapia, por lo que en los casos en que se administre antes de la intervención quirúrgica resulta una buena opción terapéutica.

(Nutr Hosp. 2006;21:303-306)

Palabras clave: *Carcinoma colon. Nutrición parenteral. Quimioterapia.*

PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY AND TOTAL PARENTERAL NUTRITION IN COLON CANCER

Abstract

Aim: The objective of this study was to determine the effect of TPN after surgery in patients with colon carcinoma and preoperative chemotherapy.

Material and method: The study included 27 patients, 16 men and 11 women, with a mean age of 62.1 ± 11.2 years. The patients were divided into two groups according to whether they had undergone chemotherapy (Group A; $n = 11$) or not (Group B, control; $n = 16$) prior to surgery. Almost two thirds of the patients were in stage III of the disease. Among those receiving this treatment, 60% were given 5-fluorouracil plus leucovorin at a dose of 5.5 ± 2.7 cycles/patient and the others received different regimens. TPN was established early with a mean of 11.7 ± 9.2 days. The clinical and nutritional assessment was performed before surgery and at the end of TPN administration.

Results: The mean body mass index (BMI) was 24.1 ± 2.2 kg/m². Comparison between the groups before the start of TPN showed statistically significant differences in red blood cell and platelet counts ($P = .013$ and $P = .02$, respectively). These differences had disappeared at completion of TPN, suggesting that this treatment can reverse the hematological changes induced by chemotherapy.

Conclusion: In patients who receive chemotherapy before surgery and in whom TPN it was indicated the combination of these two treatments could be beneficial.

(Nutr Hosp. 2006;21:303-306)

Key words: *Colon carcinoma. Parenteral nutrition. Chemotherapy.*

Correspondencia: Mireia Farriol
Centro de Investigaciones Bioquímicas, CIBBIM
Hospital General Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
E-mail: mfarriol@ir.vhebron.net

Recibido: 26-VII-2005.
Aceptado: 14-VIII-2005.

Introducción

En España la neoplasia colorrectal es la segunda causa de muerte por neoplasia y la primera en el caso de la población sin hábito tabáquico, presentando una mayor prevalencia que la neoplasia de pulmón. En el año 2000 se registraron 10.952 defunciones por esta causa de las cuales un 80% surgían espontáneamente en la población y el restante 20% tenían una historia familiar¹. La evolución clínica de la enfermedad depende de factores tales como el tratamiento quirúrgico o la quimioterapia, que repercuten en el estado nutricional del paciente².

En el cáncer colorrectal la mejor estrategia de actuación clínica y nutricional está aún en revisión. Por un lado, la repleción nutricional de los pacientes malnutridos graves sometidos a quimioterapia puede mejorar su evolución clínica pero, por otro lado, la administración de nutrientes, sobre todo la nutrición parenteral total (NPT), puede asociarse a un descenso de la supervivencia debido a que el aporte de substratos podría estimular el crecimiento tumoral y tener muy limitados beneficios³.

La opción de aumentar el aporte de la NPT se planteó en la década de los noventa y se hizo en base a la administración de NPT antes y después de la cirugía⁴. Esta posibilidad debería valorar aspectos previos tales como la elevada pérdida de peso, la mayor estancia hospitalaria o el riesgo de complicaciones infecciosas por catéter.

La posibilidad de administrar quimioterapia y NPT concomitante ha sido motivo de controversia y hay autores que no le suponen unas mayores ventajas⁵. Las opiniones divergentes se centran en que la actividad antitumoral de la terapia antineoplásica puede quedar anulada por la estimulación del crecimiento celular con la NPT o, por el contrario, que la combinación de la quimioterapia y del soporte nutricional perioperatorio, en pacientes malnutridos y con neoplasia gastrointestinal, podría mejorar el estado nutricional sin incrementar la proliferación del tumor y/o podría prevenir las complicaciones quirúrgicas.

De modo adicional destacamos que tampoco hay unanimidad a la hora de recomendar la vía de administración de la nutrición artificial^{6,7}.

En cuanto a la quimioterapia preoperatoria, si bien tampoco existe consenso, hay datos que describen sus efectos beneficiosos ya que el descenso del diámetro y del estadio del tumor podrían favorecer, en teoría, la posibilidad de realizar una cirugía más conservadora⁸.

Sobre la base de los datos descritos, el objetivo del estudio fue estudiar el efecto de la NPT después de la cirugía por neoplasia de colon, en los pacientes con tratamiento quimioterápico previo a la resección quirúrgica.

Material y método

Este estudio fue diseñado de modo retrospectivo y se realizó en un Hospital Universitario de 350 camas en

pacientes con neoplasia de colon que ingresaban en el Servicio de Cirugía para resección tumoral.

Los pacientes incluidos en el grupo (n = 27; 16 hombres y 11 mujeres) tenían una media de edad de 62,1 ± 11,2 años. Un 59% (n = 16) se encontraban en el estadio III de la enfermedad, es decir, el tumor afectaba a todas las capas de la pared intestinal (mucosa, muscular y serosa) pudiendo estar afectada la grasa perirectal en alguno de los pacientes. De los 11 pacientes restantes, el 7,5% (n = 2) estaban en el estadio I, el 26% (n = 7) en el estadio II y el 7,5% (n = 2) en el estadio IV y todos ellos fueron tratados con fármacos antineoplásicos. Los pacientes se dividieron en dos grupos, en función de si habían recibido o no, quimioterapia antes de la cirugía: el grupo A con tratamiento previo (n = 11) y el grupo B sin tratamiento (grupo control; n = 16).

El esquema de actuación fue el siguiente: Grupo A, quimioterapia/cirugía/NPT y Grupo B, cirugía/NPT (control). A efectos del tratamiento antineoplásico los pacientes del grupo B recibieron quimioterapia al finalizar la NPT. En los días en que los pacientes no recibían NPT se les pautaba nutrición oral *ad libitum*, con un aporte teórico energético total de ~2.000 kcal/d: 200 g de carbohidratos (60%), 100 g de proteínas, 70 g de grasas y un aporte máximo de colesterol de 300 mg. El cumplimiento de la pauta fue altamente variable.

En todos los casos, el tratamiento antineoplásico fue individualizado en la unidad de preparación de medicamentos citostáticos del Servicio de Farmacia y administrado en el "Hospital de día" del Centro. El seguimiento clínico supuso la modificación de las dosis de acuerdo a la respuesta esperada y a la tolerancia individual de cada paciente. En cuanto a las pautas con fármacos antineoplásicos, el 60% de pacientes fueron tratados con 5-fluorouracilo conjuntamente con folinato cálcico (Leucovorin) que modula su metabolismo celular evitando, así, la aparición de resistencias. La administración se realizó en bolos diarios (5 días/semana) o mediante bomba de infusión continua, con una media de 5,5 ± 2,7 ciclos por paciente. En un 30% de los casos, los pacientes recibieron tratamiento simultáneo de 5-fluorouracilo más oxaliplatino a razón de 7,7 ± 3,8 ciclos/2 semanas. De los pacientes incluidos en este estudio sólo uno fue tratado con 4 ciclos semanales de 5-fluorouracilo en combinación con irinotecan.

La NPT se inició dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía para evitar, en lo posible, complicaciones quirúrgicas y alteración de los mecanismos inmunitarios. En cuanto a su composición, la mezcla *all-in-one* contenía un 46,8% de aminoácidos esenciales: 2,57 g/L (Syntamin 9[®]), 3,98 g/L (Syntamin 14[®]) y 4,68 g/L (Syntamin 17[®]), con un contenido de 7,3% Leu, 5,6% Phe, 4% Met, 7,3% Lys, 6,0% Ile, 5,8% Val, 4,2% Tre y 1,8% Try. La administración de energía se hizo mediante la administración de una emulsión lipídica al 20% que combina triglicéridos de cadena larga (LCT) con triglicéridos de cadena media (MCT) en relación 1:1 (Lipofundina[®]) y soluciones de glucosa adiferentes concentraciones (del 5 al 50%).

Tabla I
Datos demográficos y de la NPT en los dos grupos de pacientes

	Grupo A	Grupo B (Control)
nº pacientes	11	16
H/M	5/6	11/5
Edad (años)	59,0 ± 11,3	64,3 ± 11,0
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 1,7	24,4 ± 2,5
NPT (g/N ₂)	11,4 ± 1,5	11,0 ± 1,2
NPT (kcal/día)	1.550 ± 168	1.469 ± 106
NPT (kcal/g N ₂)	136 ± 5,1	134 ± 9,3

Abreviaciones: QMT, Quimioterapia; H, hombres; M, mujeres
Datos expresados: Media ± 1D.E.

La relación de calorías por gramo de nitrógeno fue de 135 ± 7,6 kcal/gN₂ y el aporte medio de lípidos fue de 48,3 ± 6,98 g.

La valoración clínica y nutricional de los pacientes se hizo 24 horas antes de la cirugía (inicio) y al final de la nutrición parenteral. Se analizaron parámetros antropométricos como el peso, talla e índice de masa corporal (IMC), inmunológicos (nº de linfocitos), hematológicos (nº de hematíes, plaquetas, hematocrito, hemoglobina, protombina) y bioquímicos (glucosa, creatinina y albúmina). La evolución clínica se valoró con los marcadores tumorales CEA y CA 19,9.

El análisis estadístico se realizó con el test no paramétrico de Wilcoxon (SPSS para windows), aceptándose un nivel de significación estadística para p < 0,05.

Resultados

El aporte medio diario de nutrientes fue similar en ambos grupos de pacientes: 11,2 ± 1,3 g de nitrógeno (N₂) y 1508 ± 137 kcal con una duración media de la NPT de 11,7 ± 9,2 días. Se observó lo mismo en el caso de los datos antropométricos. Los pacientes incluidos en el

estudio presentaron un valor medio de IMC de 24,1 ± 2,2 kg/m². La comparación entre los dos grupos de pacientes antes de iniciar la NPT, mostró diferencias estadísticamente significativas en el recuento de hematíes y el de plaquetas (p = 0,013 y p = 0,02 respectivamente), lo que indicó un empeoramiento del estado clínico de los pacientes que habían recibido quimioterapia antes de la exéresis tumoral frente a los pacientes sin tratamiento citostático previo. Estas diferencias en el perfil hematológico entre el grupo A y B desaparecieron y no se observaron diferencias significativas a la finalización de la NPT. Tampoco las hubo en relación a las variables bioquímicas evaluadas antes y después de la NPT. El resumen de los datos se describe en las tablas I y II.

Discusión

La gravedad de la malnutrición en pacientes con neoplasia colorrectal depende del tipo de tumor y/o del estadio evolutivo. En España existen datos sobre una prevalencia limitada de malnutrición severa en la neoplasia digestiva reseccable⁹. Esta afirmación queda corroborada en el presente estudio en que se observa que el IMC de los pacientes incluidos en este estudio estuvo mayoritariamente dentro del rango de normalidad (18-25 kg/m²). En estos pacientes la indicación de NPT se hizo fundamentalmente en los casos de malnutrición grave en estadios avanzados de la neoplasia (III, IV) y/o en los casos que presentaban oclusión intestinal como complicación. Este hecho, que está habitualmente ocasionado por la propia tumoración, es uno de los principales motivos de prescripción del soporte nutricional por vía parenteral¹⁰. Al ser este un estudio retrospectivo no se pudieron considerar otras estrategias nutricionales como es el uso de nutrición enteral o de soporte pre- o perioperatorio, si bien algunos meta-análisis han demostrado un menor número de complicaciones con el uso de la vía enteral aunque, obviamente, siempre que la vía digestiva sea permeable¹¹.

Tabla II
Valoración hematológica y bioquímica en los dos grupos de pacientes

Nutrición (NPT)	Grupo A		Grupo B (control)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Hto (%)	32,8 ± 4,5*	35,4 ± 2,7**	34,8 ± 3,9	34,1 ± 5,3
Hb (g/dL)	10,8 ± 1,6	11,4 ± 0,9	11,3 ± 1,3	10,9 ± 1,7
Hematíes (10 ⁶ /μL)	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,0 ± 0,5
Linfocitos (μL)	1.007 ± 552	1.256 ± 1.028	1.905 ± 316	1.532 ± 125
Plaquetas (10 ³ /μL)	229 ± 49*	279 ± 90 **	334 ± 123	303 ± 121
T. Quick (%)	86 ± 20	90 ± 18	91 ± 11	99 ± 6
Glucosa (mg/dL)	133 ± 10	108 ± 26	133 ± 40	103 ± 26
Albúmina (g/L)	31,8 ± 0,7	35,1 ± 0,5	29,9 ± 0,8	33,1 ± 0,5
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,4	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2

Expresión de los datos: Media ± 1D.E. Grupo A: tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía. * Diferencias significativas del Grupo A vs el Grupo B antes de la NPT. ** Diferencias en el Grupo A antes y después de la NPT (p < 0,05).

En referencia a la quimioterapia preoperatoria, esta tiene sus indicaciones clínicas concretas en los estadios II y III de la neoplasia de colon y recto, localmente avanzada. Algunos autores realizando meta-análisis han demostrado mejorías en la supervivencia con otras opciones terapéuticas como es la combinación de quimio y radioterapia, incluso en los casos de neoplasias irresecables¹². En las últimas décadas se ha demostrado que la quimioterapia preoperatoria con 5-fluorouracil inhibe la síntesis de RNA aunque dependiendo, en mayor o menor medida, de la pauta de administración¹³.

En el presente estudio, en el cual se incluyeron pacientes en tratamiento quimioterápico preoperatorio, comprobamos que la normalización de las variables analíticas hematológicas después de la administración de fármacos antineoplásicos y del estrés quirúrgico, puede considerarse beneficiosa desde el punto de vista evolutivo.

El disyuntiva se centra en que la quimioterapia antes de la extirpación del tumor (responsable de los cambios en el perfil hematológico) puede incidir en la evolución clínica después de la exéresis tumoral y frente a esto, la posible reducción del tamaño del tumor que permitiría un mejor abordaje quirúrgico, hace que los efectos adversos de la quimioterapia sobre el perfil hematológico traten de paliarse con la NPT¹⁴.

Otro factor a considerar es la edad de los pacientes ya que el grupo estudiado tenía una media de edad alrededor de los sesenta años, sin embargo recientemente se ha podido demostrar que la edad avanzada no es *per se* un factor pronóstico negativo y no representa una contraindicación a la cirugía¹⁵.

De este modo y también en la línea de los resultados publicados en 1999¹⁶ creemos que la pauta seguida en el presente estudio que consiste en dar quimioterapia y seguir a continuación con cirugía y NPT es adecuada en sujetos con un perfil clínico similar al descrito en el presente estudio.

Factores importantes a considerar en el futuro son: a) confirmar la regresión del tamaño del tumor que permite una mejor resolución quirúrgica, y b) a nivel de estrategia hospitalaria, determinar si se pueden acortar las estancias de los pacientes en los que la vía digestiva esté funcionalmente inoperante. Este último factor tiene particular interés en lo que se refiere a la calidad de vida de estos pacientes ya que la nutrición claramente influye en este aspecto clave en los pacientes con cáncer digestivo¹⁰.

Podemos concluir que el tratamiento con nutrición parenteral total es capaz de mejorar las alteraciones

que se producen en las variables hematológicas debidas a la quimioterapia, por lo que en los casos en que esté indicada la administración de citostáticos y la vía digestiva no sea permeable recomendamos esta combinación terapéutica en la neoplasia de colon y recto.

Referencias

1. Casimiro C. Aetiopathogenic factors in colorectal cancer. *Genetic and clinical aspects. Nutr Hosp* 2002; 17:63-71.
2. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A: Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp* 2001; 16:67-77.
3. Nixon DW, Lawson DH, Kutner MH, Moffitt S, Ansley J, Heymsfield SB y cols.: Effect of total parenteral nutrition on survival in advanced colon cancer. *Cancer Detect Prev* 1981; 4:421-7.
4. Bozzetti F, Gavazzi C, Miseli R, Rossi R, Mariani L, Cozzaglio L y cols.: Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *JPEN* 2000; 24:7-14.
5. Nixon DW, Lawson DH, Ansley J, Lynn MJ, Kutner MH, Heymsfield SB y cols.: Total parenteral nutrition as an adjuvant to chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65 (Supl.):121-8.
6. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L: Postoperative enteral *versus* parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358:1487-92.
7. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J: Enteral *versus* parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 2001; 17:53-5.
8. Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, Mariani L, Stani S, Valvo F y cols.: Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:444-9.
9. Mazure RA, Villalobos JL, Toval JA, Caffarena A, Scholz V, Villalobos JA: Assessment of the nutritional state of patients affected by resectable digestive tumor. *Nutr Hosp* 2000; 15:93-6.
10. Mckinlay AW. Nutritional support in patients with advanced cancer: permission to fall out? *Proc Nutr Soc* 2004; 63 (3):431-5.
11. Ward N: Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. En <http://www.nutritionj.com/content/2/1/18>.
12. Kim R, Yamaguchi Y, Toge T: Adjuvant therapy for colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 24:13-8.
13. Matsusaka S, Yamasaki H, Kitayama Y, Okada T, Maeda S: Differential effects of two fluorouracil administration regimens for colorectal cancer. *Oncol Rep* 2003; 10:109-13.
14. Czito BG, Hong TJ, Cohen DP, Tyler DS, Lee CG, Anscher MS y cols.: A phase I trial of preoperative eniluracil plus 5-fluorouracil and radiation for locally advanced or unresectable adenocarcinoma of the rectum and colon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:779-85.
15. Capra F, Scintu F, Zorcolo L, Casula G: Surgical treatment for colorectal cancer patients over 80 years. Short and long term results. *Minerva Chir* 2003; 58:515-22.
16. Jin D, Phillips M, Byles JE: Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *JPEN* 1999; 23:237-41.