



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

Apoyo nutricional en el paciente con neoplasias gastrointestinales: abordaje individualizado basado en evidencia

Proyecto de Titulación para obtener el grado de Maestría en Nutrición Clínica

**DIANA GRACIELA ARREDONDO RIVAS**

Generación 2015-2017

Directora de proyecto de titulación: ME Gabriela Quiroz Olguín N.C

Asesora de proyecto de titulación: Dra. Angélica León Tellez

CIUDAD DE MÉXICO

Agosto, 2017

## *Agradecimientos*

“Permanecer es recaer así que... me caigo y me levanto....” como bien diría el argentino Cortázar. Y es que ante una decisión tomada hace ya 5 años uno no puede esperar llegar con las rodillas intactas al objetivo, las rodillas sin cicatrices no son buena señal cuando se tiene un objetivo a la distancia, fuera de la zona de confort.

Hace 2 años se me concedió uno de mis más grandes sueños, el cual significó cambios brutalmente rápidos, inesperados y consecutivos que me llevarían a vivir una realidad de mucho aprendizaje y crecimiento profesional, personal y espiritual, porque como dicen por ahí, el camino de la felicidad siempre es el correcto no así el más fácil; definitivamente uno empieza pisando ese camino siendo una y termina saliendo del camino siendo otra.

Para tal hazaña se puede ingenuamente pensar que se logrará solo con la valentía y motivación que dan los sueños al alcance de la mano, sin embargo, llegar a la meta no sería posible sin el apoyo incondicional, la ayuda incidental y la compañía constante de tantas personas que desde que recuerdo han estado en mi vida y claro, también de las personas que estos giros de la vida me llevaron a conocer...para todos ellos mi más grande admiración, respeto, cariño y agradecimiento por contribuir, a veces sin saberlo, a lograr uno de mis más grandes sueños, por ayudarme a mejorar como ser humano (aún que sé que ese camino nunca se termina de recorrer) y por ser esa fuerza que a veces me llevo a faltar, por todo eso y mucho más gracias totales hoy y siempre.

## *Dedicatorias*

*A mis papas, Luis y Graciela, porque desde que la idea de venir a México se enterró en mi mente y corazón siempre me alentaron, apoyaron incondicionalmente y me dieron más de lo que yo esperaba. Los amo.*

*A Carolina, por todo, por tanto, por ser mi hermana por elección, te quiero.*

*A Luis, sin ti nada de esto sería posible, por siempre te agradeceré.*

*A mis amigos y compañeros regados por toda la república, por preguntarme “¿cómo vas?, ¿qué tal el hospital?, ¡quiero verte! ¡Tú puedes!”*

*A mis vallences que desde que decidí avanzar me apoyaron.*

*A mis muy estimadas Gabriela y Angie pues sin ellas el rumbo estaba perdido.*

*A todos aquellos que me ayudaron a mantenerme en pie, lista para intentarlo tantas veces como sea necesario, desde el inicio hasta el final (a todos mis supervisores, pasantes, a mi maestro de matemáticas, a mi psicóloga, a mi familia... me faltaría espacio para nombrarlos a todos).*

*Gracias a la vida, que me ha dado tanto (...)*

# ÍNDICE

RESUMEN .....	- 1 -
CAPÍTULO I EPIDEMIOLOGÍA .....	- 3 -
CAPÍTULO II FACTORES DE RIESGO .....	- 5 -
CAPÍTULO III PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	- 9 -
CAPÍTULO IV DIAGNÓSTICO MÉDICO.....	- 11 -
CAPÍTULO V FISIOPATOLOGÍA .....	- 16 -
CAPÍTULO VI TRATAMIENTO MÉDICO.....	- 22 -
CAPÍTULO VII ROL DE LA NUTRICIÓN EN NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES .....	- 30 -
IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN EL ESTADO NUTRICIO.....	- 30 -
ALTERACIÓN EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL.....	- 30 -
INTERACCIÓN FARMACO-NUTRIMENTO .....	52
CAPÍTULO VII PROCESO DE ATENCIÓN NUTRICIA .....	57
<i>Evaluación clínica</i> <sup>72</sup> .....	62
<i>Evaluación dietética</i> .....	63
<i>Evaluación del estilo de vida</i> <sup>72, 85, 94, 136</sup> .....	64
CAPÍTULO VIII INTERVENCIÓN NUTRICIONAL.....	68
CAPÍTULO IX NUEVAS EVIDENCIAS EN NUTRICIÓN.....	80
CAPÍTULO X CASO CLÍNICO.....	83
CONCLUSIÓN .....	96
GLOSARIO .....	97
BIBLIOGRAFÍA .....	99
ANEXOS .....	109

## RESUMEN

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento y diseminación descontrolados de estirpes celulares anormales. El proceso de transformación de una célula normal a una célula tumoral y maligna ocurre en etapas sucesivas (iniciación, promoción y progresión<sup>31</sup>) en las que intervienen modificaciones genéticas y epigenéticas<sup>32, 33</sup>.

Este proceso permitirá conformar un tejido compuesto de múltiples y distintos tipos celulares con defectos en sus mecanismos reguladores de crecimiento, proliferación y homeostasis, en el cual el estroma circundante es fundamental en la transformación<sup>32, 33</sup>.

El crecimiento tumoral y la posterior metástasis se explican por alteraciones en la señalización de vías proliferativas, de resistencia a la apoptosis, angiogénesis sostenida que en conjunto favorecerán el potencial replicativo ilimitado, la colonización y metástasis de las células cancerosas<sup>32, 33</sup>. Desde el punto de vista histológico el cáncer se divide en 100 tipos diferentes agrupados en 6 categorías principales: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y el grupo mixto<sup>1</sup>.

Este grupo de enfermedades es la primera causa de muerte a nivel mundial y en 2015 fue la tercera causa de muerte en nuestro país, en ese año solo los neoplasias gastrointestinales causaron la muerte de al menos 114, 247 personas a nivel nacional principalmente el cáncer de estómago, cáncer de colon y recto y cáncer de hígado, estos también son los tumores gastrointestinales de mayor incidencia en nuestro país<sup>1, 3</sup>.

Esta conjunto de enfermedades son provocada por diversos factores, si bien muchos de ellos aún son desconocidos, se han podido identificar agentes físicos y químicos carcinogénicos estableciendo asociaciones directas y claras con el desarrollo de tumores. Los principales agentes causales conocidos son el tabaquismo, la dieta, el alcohol, bajo nivel de actividad física, las infecciones, factores hormonales y radiaciones<sup>5</sup>.

Los síntomas asociados a cáncer son muy variados y generalmente inespecíficos, sin embargo, son el inicio de un camino que conduce al análisis y escrutinio para diagnosticar o descartar una neoplasia. En general hay una serie de síntomas a los cuales se les ha dado alto valor para el diagnóstico de cáncer o por lo menos se han remarcado como punta de lanza en el inicio del proceso de tamizaje y diagnóstico del mismo; si bien son válidos para el diagnóstico tienen bajo valor predictivo positivo si se consideran de manera aislada<sup>17</sup>. Los síntomas relacionados a neoplasias gastrointestinales son: dolor inusual, fatiga inusual, pérdida de peso no intencionada, sangrado inusual o alteraciones digestivas persistentes (tabla 7)<sup>17</sup>.

Existen diversas guías de práctica clínica publicadas por organizaciones médicas a lo largo de varios países con el objetivo de puntualizar los mejores métodos, los más sensibles, con alta especificidad y costo-efectivos para tamizar, diagnosticar, estratificar, tratar y monitorizar a personas con neoplasias o con factores de riesgo para padecerlas; Ejemplo de ellos son los biomarcadores tumorales en sangre, orina, líquido cerebroespinal o en cualquier otro tejido que tenga relación comprobada con la neoplasia de interés<sup>21</sup>. Estos pueden realizarse en conjunto con técnicas de imagen (Rayos X, ultrasonido, vía endoscópica, resonancia magnética o tomografía computarizada). También existen métodos basados en la determinación genética de ADN tumoral o

análisis de muestras de tejido sospechoso obtenidos por técnica quirúrgica o endoscópica<sup>21</sup>.

De la misma manera existen diversas modalidades de intervenciones de tratamiento dependiendo del pronóstico del paciente, entre las que podemos citar el abordaje quirúrgico, o citotóxico a través de fármacos o radioterapia; o bien la atención paliativa enfocada en el tratamiento de síntomas como dolor u obstrucción del tracto gastrointestinal<sup>39, 53</sup>.

A lo largo de la historia natural de la enfermedad ocurren cambios trascendentales para la persona con cáncer y son estos los factores de riesgo para desarrollar o agravar un estado de desnutrición así como para aumentar la morbilidad y mortalidad. Ocurren, entre otras: alteraciones en la regulación del apetito, en el metabolismo intermedio, en la composición corporal, merma en la capacidad física, en la calidad de vida, en la funcionalidad e independencia del paciente; estos cambios son el resultado de tanto de los efectos del cáncer así como de las diferentes modalidades del tratamiento médico.

El estado nutricional del paciente con cáncer es susceptible a los cambios causados por los múltiples efectos son resultado de las alteraciones propias de las células cancerosas y de las intervenciones terapéuticas. Además de esto se debe considerar la variabilidad en el estado clínico del paciente y las modificaciones en el consumo de alimentos así como cambios en digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes ingeridos por lo que es fundamental conocer el impacto nutricional específico de cada una de las diferentes neoplasias así como de las repercusiones de los tratamientos médicos al estado de nutrición a lo largo de toda la historia natural de la enfermedad de tal modo que se tenga por objetivo favorecer los efectos curativos de los tratamientos médicos al prevenir toxicidad y/o interrupciones del mismo debido a causas directamente relacionadas con un mal estado de nutrición (desnutrición de severidad variable o caquexia).

Como parte de este trabajo se dio seguimiento a paciente femenino de 55 años con antecedente de cáncer de colon con 2 años de evolución (diagnóstico en 2015) del subtipo adenocarcinoma cuyo primer abordaje médico fue hemicolectomía izquierda y transversa, posterior reconexión exitosa a la par de quimioterapia adyuvante. Posteriormente se diagnosticó metástasis a hígado en diciembre de 2016 iniciando quimioterapia ese mismo mes tras confirmarse la recurrencia sistémica.

El seguimiento tuvo una duración de 6 meses en los cuales la paciente presentó variaciones importantes en su estado clínico, emocional y nutricional todo esto asociado a las diversas intervenciones terapéuticas (cirugía y diversos esquemas de quimioterapia). La paciente recibió una intervención nutricional en consulta externa con el objetivo de prevenir pérdida de peso, mejorar calidad de la dieta y atenuar síntomas de impacto nutricional; la intervención subsecuente se realizó en hospitalización pues la paciente presentó un cuadro de deshidratación severa por diarrea-asociado-a quimioterapia refractaria a tratamiento, el objetivo de esta segunda intervención fue dar soporte nutricional, prevenir alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas a la par de prevenir un mayor deterioro del estado nutricional así como reforzar estrategias para prevención de complicaciones nutricionales asociadas al tratamiento médico (diarrea y deshidratación); posterior a esta intervención, mejora del estado clínico y una buena respuesta al tratamiento quimioterapéutico la paciente fue sometida a metastectomía hepática, posterior a lo cual se realizó la tercera intervención nutricional con el objetivo de adecuar las estrategias de nutrición al nuevo escenario clínico con el objetivo de preservar reservas corporales y mejorar estado nutricional.

Palabras clave: cáncer, gastrointestinales, desnutrición, caquexia, nutrición, soporte.

## CAPÍTULO I EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial el cáncer representa la primera causa de muerte en países desarrollados y la segunda causa en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>.

En 2012, dentro de las neoplasias con mayor incidencia, aquellas que afectaban al tracto gastrointestinal eran: cáncer de colon y recto, cáncer de estómago, cáncer de hígado y cáncer de esófago. En tanto que dentro de las más prevalentes se encontraban: cáncer de colon y recto así como cáncer de estómago. Por otra parte de las neoplasias con mayor mortalidad aquellas que afectaban al tracto gastrointestinal eran: cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de colon y recto, cáncer de esófago y cáncer de páncreas (tabla 1)<sup>2</sup>.

**Tabla 1: Epidemiología de las neoplasias gastrointestinales a nivel internacional (2012)**

Neoplasias con mayor incidencia (número de casos)	Neoplasias con mayor prevalencia (número de casos)	Neoplasias con mayor mortalidad (número de casos)
Pulmón (1 824 701)	Mama (1 461 445)	Pulmón (1 589 925)
Mama (1 671 149)	Próstata (975 346)	Hígado (745 533)
Colon y recto (1 360 602)	Colon y recto (957 110)	Estómago (723 073)
Próstata (1 094 916)	Pulmón (705 914)	Colon y recto (693 933)
Estómago (951 594)	Estómago (452 206)	Mama (521 907)
Hígado (782 451)	Cérvico-uterino (406 210)	Esófago (400 169)
Cérvico-uterino (527 624)	Vejiga urinaria (331 698)	Páncreas (330 391)
Esófago (455 784)	Útero (282 383)	Próstata (307 481)
Vejiga urinaria (429 793)	Tiroides (255 828)	Cérvico-uterino (265 672)
Otros (4 969 280)	Otros (2 861 752)	Otros (2 623 491)

International Agency for Research on Cancer (Organización Mundial de la Salud). GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2017.

A partir del informe de Agency of Research on Cancer en 2012, las tendencias generales de incidencia se habían mantenido, sin embargo para finales de 2015 el número de casos nuevos de cáncer de estómago, hígado y páncreas mostraban tendencia a la alza en tanto que la incidencia de cáncer de colon incremento dramáticamente (+32.2%); en cambio la incidencia de cáncer de esófago disminuyó.

En cuanto a la prevalencia de neoplasias gastrointestinales el cáncer de colon y el cáncer oral aumentaron respecto al año 2010; en cambio la prevalencia de cáncer de estómago disminuyó en el periodo de estudio.

Por otra parte se ha observado aumento en la mortalidad principalmente en los casos de cáncer de colon y recto (+16.7%), cáncer de estómago, hígado, esófago y páncreas, éste último mostró un incremento en la mortalidad muy notable según los reportes del Institute for Health and Evaluation (IHE) para 2015. Por otra parte la

mortalidad por cáncer de estómago (-9.3%) y esófago (-1.9) disminuyeron<sup>3</sup>, lo mismo ocurrió en el caso de cáncer de cavidad oral y labio (-1%), vesícula biliar (-17.9%) e hígado (-0.9%)<sup>4</sup>.

En América Latina el 13% de las defunciones tienen como causa común el cáncer y se espera un aumento de 67% en su incidencia a la par de disminución en la mortalidad. Hasta 2015 la neoplasia gastrointestinal con mayor mortalidad en América latina fue el cáncer de colon y recto<sup>1</sup>.

Considerando los datos más recientes del Institute for Health Metrics and Evaluation y la International Agency for Reserch on Cancer, del periodo 2012 a 2015, dentro de las 10 neoplasias con mayor incidencia en México, se encuentran los tumores de cáncer de colon y recto, de estómago y de hígado, los cuales han tenido un incremento importante en la incidencia en el periodo de estudio<sup>1,3</sup>; por otra parte en 2012 las neoplasias de colon y recto, estómago e hígado eran las neoplasias gastrointestinales con mayor prevalencia, y para 2015 la prevalencia de cáncer de cavidad oral y/o labio aumentó en tanto que la prevalencia de cáncer de hígado disminuyó, en el caso de cáncer de colon y recto y estómago continuaron siendo las de mayor prevalencia (tabla 2)<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Epidemiología de las neoplasias gastrointestinales en México<sup>1,3</sup>**

Neoplasias con mayor incidencia 2012 (número de casos)	Neoplasias con mayor incidencia 2015 (número de casos)	Neoplasias con mayor prevalencia 2012 (número de casos)	Neoplasias con mayor prevalencia 2015 (número de casos)
Cáncer de colon y recto (8 651)	Cáncer de colon y recto (12 588)	Cáncer de colon y recto (5 743)	Cáncer de colon y recto (67 455)
Cáncer de estómago (7 680)	Cáncer de estómago (11 565)	Cáncer de estómago (3 648)	Cáncer de estómago (30 219)
Cáncer de hígado (6 387)	Cáncer de hígado (6 313)	Cáncer de vesícula biliar (2 322)	Cáncer de cavidad oral y labio (16 573)

En cambio, la mortalidad asociada a cáncer en nuestro país ha mostrado variaciones en los últimos 20 años: hasta 2008 la mortalidad por cáncer había aumentado en 2.5% de tal manera que representaba la segunda causa de muerte en ambos sexos (primera causa de muerte en las mujeres mayores de 30 años y la tercera causa de muerte en los hombres mayores de 30 años); a partir de entonces este indicador tendió a disminuir<sup>1</sup>. En 2012 el cáncer de estómago presentó el mayor número de muertes asociadas a neoplasias gastrointestinales para ambos géneros en todas las edades (1.16% del total de defunciones), seguido por el cáncer de colon y recto (1.09%), el cáncer de hígado (0.99%) y el cáncer de páncreas (0.71%). Para 2015 las tendencias de mortalidad permanecían igual<sup>2</sup>. Se ha observado que a mayor edad incrementa la mortalidad por cáncer, con nadir a los 40 años para ambos sexos (a los 60 años en los hombres y a los 40 años en las mujeres) en población mexicana<sup>1</sup>.

Por tanto se puede concluir que de 2010 a 2015 las tendencias epidemiológicas en el país evidencian un franco aumento en la mortalidad por cáncer de páncreas, de hígado y de colon y recto. El aumento en la incidencia y prevalencia ha sido evidente en el cáncer de colon y recto así como en el caso de cáncer de estómago<sup>3</sup>.

## CAPÍTULO II FACTORES DE RIESGO

“El cáncer es provocado por diversos factores, algunos de ellos aún no identificados. Los principales causantes conocidos son el tabaquismo, la dieta, el alcohol, el nivel de actividad física, las infecciones, factores hormonales y radiaciones”<sup>5</sup>.

La Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer ha señalado alrededor de 100 agentes físicos, químicos, biológicos y actividades como carcinógenos humanos y más de 300 como posibles o probables carcinógenos. Estos agentes se clasifican en 5 grupos:

- Grupo 1 Carcinógenos humanos (119 agentes)<sup>6</sup> → agentes para los cuales hay suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos<sup>7</sup>.
- Grupo 2A Probables carcinógenos humanos (81 agentes)<sup>6</sup> → Agentes con limitada evidencia de carcinogenicidad en humanos y suficiente evidencia en experimentos animales además de evidencia fuerte que el proceso de carcinogénesis es mediado por un mecanismo que también opera en humanos<sup>7</sup>.
- Grupo 2B Posibles carcinógenos humanos (292 agentes)<sup>6</sup> → Agentes con evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos y menos que suficiente evidencia en animales<sup>7</sup>.
- Grupo 3 No clasificable como carcinógeno humano (505 agentes)<sup>6</sup> → Agentes para los cuales la evidencia de carcinogenicidad es inadecuada en humanos y limitada en experimentos animales<sup>7</sup>.
- Grupo 4 probablemente no carcinogénicos en humanos (1 agente)<sup>6</sup> → Agentes para los cuales la evidencia sugiere ausencia de carcinogenicidad en humanos y en experimentos animales<sup>7</sup>.

Los que se asocian a las neoplasias gastrointestinales son los siguientes:

- Agentes asociados a cáncer de la cavidad oral: Bebidas alcohólicas, papiloma humano tipo 16, tabaquismo (tabla 3), betel con o sin tabaco<sup>8</sup>.
- Agentes asociados a cáncer de esófago: Acetaldehído asociado al consumo de bebidas alcohólicas (tabla 4), bebidas alcohólicas, betel o sin tabaco, tabaquismo, radiaciones X y radiación  $\gamma$ <sup>8</sup>.
- Agentes asociados a cáncer de estómago: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tabaquismo, radiación x y  $\gamma$ , productos de la industria del plástico, acetaldehído asociado al consumo de bebidas alcohólicas, exceso de tejido adiposo<sup>8</sup>.
- Agentes asociados a hepatocarcinoma celular (HCC): Exceso de tejido adiposo, aflatoxinas, bebidas alcohólicas, anticonceptivos a base de estrógenos-progestágenos, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, Plutonio, Torio 232 y productos de descomposición, 2,3,7,8-tetrahidro-clorobenceno-para-dioxin, compuestos de arsénico inorgánico<sup>6</sup>; el cloruro de vinilo se relaciona con el desarrollo específico del angiocarcinoma hepático<sup>8</sup>.
- Agentes relacionados con neoplasias de vías biliares: 1,2-dicloropropano, opisthorchis viverrini (duela hepática china) y *chlonorchis sinensis*.
- Agentes asociados a cáncer de vesícula biliar: Torio-232 y productos de descomposición, exceso de tejido adiposo<sup>8</sup>.
- Agentes asociados a cáncer de páncreas: Tabaquismo, exceso de tejido adiposo, humo de cigarro<sup>8</sup>.
- Agentes asociados a cáncer de colon y recto: Bebidas alcohólicas, exceso de tejido adiposo, sedentarismo, tabaquismo, radiación x y  $\gamma$ , asbesto<sup>6</sup> y consumo de carnes procesadas<sup>8</sup>.

- Agentes asociados a cáncer de ano: Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y virus de papiloma humano tipo 16<sup>8</sup>.

**Tabla 3: Factores de riesgo y riesgo relativo asociado a neoplasias gastrointestinales en ambos sexos a partir de los 30 años de edad, a nivel mundial<sup>9</sup>**

Agente	Riesgo relativo	
	Mujeres	Hombres
<b>Tabaquismo</b>		
Cáncer de cavidad oral y labio	6.05	8.1
Cáncer esofágico	6.35	6.67
Cáncer de estómago	1.57	1.92
Cáncer de colon y recto	1.41	1.32
Cáncer de páncreas	2.09	2.5

Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Risk Factor Results 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016<sup>9</sup>.

**Tabla 4: Riesgo relativo asociado al consumo de alcohol y desarrollo de neoplasias gastrointestinales en ambos sexos en todas las edades, a nivel mundial**

Agente	Cantidad	Riesgo relativo
Cáncer de cavidad oral y labio	80 g/día	<b>5.042*</b>
	60 g/día	3.71
	40 g/día	2.564
	20 g/día	1.658
Cáncer de esófago	80 g/día	<b>2.816*</b>
	60 g/día	2.189
	40 g/día	1.691
	20 g/día	1.302
Cáncer de colon y recto	80 g/día	<b>1.164*</b>
	60 g/día	1.121
	40 g/día	1.079
	20 g/día	1.039

\*Riesgo relativo en el sexo masculino.

**Factores biológicos:** Se estima que el 16.1% de los nuevos casos de cáncer reportados a nivel internacional en 2008 se atribuyó a agentes infecciosos, 22.9% de los casos en países en vías de desarrollo y 7.4% de los casos en países considerados desarrollados. Entre estos esta *H. pylori* (cáncer gástrico específico en el antro o región más distal del órgano), virus de hepatitis B y C y el virus de papiloma humano tipo 16<sup>10,11</sup>.

Los antecedentes patológicos de los individuos también se han asociado a aumento en el riesgo de desarrollar neoplasias gastrointestinales, por ejemplo la hemocromatosis, porfirina, deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, enfermedad de Wilson o enfermedades autoinmunes como la hepatitis y la cirrosis sin importar su etiología; las secuelas de esteatohepatitis no alcohólica en conjunción con el síndrome metabólico o diabetes mellitus aumentan el riesgo de desarrollo de HCC<sup>12</sup>.

La hepatitis viral causada por el virus de Hepatitis B y C pueden conducir a cirrosis y/o HCC. Las personas infectadas con el virus de la hepatitis B tienen un riesgo de 10 a 25% de desarrollar HCC sin un antecedente previo de cirrosis; por otra parte aproximadamente el 20% de las personas infectadas con virus de la hepatitis C desarrollan cirrosis, el cual es el evento previo al HCC<sup>13</sup>.

Por otra parte antecedentes como gastrectomía parcial, *enfermedad de Menetrier*, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, reflujo gastroesofágico, enfermedad de Barret<sup>11</sup> (específicamente tumores en la unión a esófago) o la historia familiar de cáncer gástrico<sup>14</sup> se consideran factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico<sup>11</sup>. Otra característica que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer es el género ya que el riesgo es mayor en el sexo masculino (lo doble que en el sexo femenino)<sup>11</sup>.

**Obesidad como factor de riesgo:** La relación entre el desarrollo de cáncer y el sobrepeso y obesidad es clara y ampliamente documentada<sup>5</sup>; Se reconoce que el exceso de índice de masa corporal (IMC) es un factor al que se le atribuye el 6.1% de los casos de cáncer de páncreas, el 15.4% de los casos de cáncer de colon y el 11.3% de los casos de cáncer de vesícula biliar reportados en 2012<sup>16</sup>. Representa 1.06 de riesgo estimado para el desarrollo de cáncer gástrico<sup>14</sup> sobre todo en aquellos tumores ubicados en la parte proximal de este<sup>11</sup>.

Considerando el rango de IMC entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup> como aquel con el menor riesgo relativo asociado al desarrollo de cáncer, se estima que por cada 5 kg/m<sup>2</sup> adicionales a este rango aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal (así como la morbimortalidad) en ambos sexos a partir de los 25 años de edad (tabla 5)<sup>9</sup>.

**Tabla 5. IMC elevado y riesgo relativo asociado a neoplasias gastrointestinales en ambos sexos a partir de 25 años de edad, a nivel mundial.**

Patología	Unidades	Sexo	Riesgo relativo
Cáncer de esófago	5 kg/m <sup>2</sup>	Hombre	1.39
		Mujer	1.35
Cáncer de colon y recto	5 kg/m <sup>2</sup>	Hombre	1.17
		Mujer	1.05
Cáncer de vesícula biliar y vías biliares	5 kg/m <sup>2</sup>	Hombre	1.15
		Mujer	1.34
Cáncer de páncreas	5 kg/m <sup>2</sup>	Hombre	1.07
		Mujer	1.09

Adaptado de: Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Risk Factor Results 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016.

**Factores de riesgo dietéticos y de estilo de vida:** Los factores alimentarios podrían explicar el 30% de los casos de cáncer en países desarrollados y el 20% en países subdesarrollados lo que resalta la importancia del factor dietético en la etiología del cáncer pues se ha observado que la incidencia y mortalidad de estas patologías se modifican conforme las poblaciones adoptan ciertos hábitos alimentarios convirtiendo así a la dieta es un factor prevenible importante.

Se han descrito relaciones contundentes entre características de la alimentación y el riesgo de cáncer como consumo elevado de bebidas alcohólicas, consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas (producto de *Aspergillus*), algunas formas de pescado en salazón y fermentados, carnes en conserva y alimentos y bebidas muy calientes. También se ha observado que el aumento en el consumo de carne en conserva (no así la carne fresca) y en el consumo de grasa se asocia con una mayor mortalidad por cáncer de colon y recto<sup>5</sup>.

Resultados de meta-análisis de estudios prospectivos han estimado que el consumo de 100 gr de carne roja (o 50 gr de carne procesada) aumenta el riesgo de cáncer de colon y recto en 15 a 20% y hasta 35% cuando el consumo de carne roja es equivalente a 160 gramos por día; en el caso de consumo diario de 25 g al día de carne procesada el riesgo de cáncer de colon y recto aumenta a 49%. La frecuencia de consumo es un factor importante pues el riesgo para cáncer de colon es de 37% y para

cáncer de recto de 43% cuando el consumo de carne es de más de una vez por día a diferencia de un riesgo de 21% cuando el consumo es de 50 gramos por día (tabla 6)<sup>15</sup>.

Algunos componentes de los alimentos se han señalado como pro-carcinogénos para cáncer de colon y recto, hígado, estómago y páncreas, por ejemplo aminas aromáticas heterocíclicas (formadas durante la cocción a altas temperaturas y/o por mucho tiempo); hidrocarburos aromáticos policíclicos (formados durante la combustión incompleta de material orgánico) y componentes N-nitrosos (se producen en la carne o mediante procesos metabólicos debido a reacciones de óxido-reducción de óxidos de nitrógeno, nitritos y nitratos con aminas secundarias (aminas N-alquilo)<sup>15</sup>.

El consumo de dietas altas en sal representan un riesgo estimado de 1.68 para el desarrollo de cáncer gástrico; en tanto que el consumo de alcohol representa un riesgo estimado de 1.2 y el tabaquismo 1.53 en ambos casos<sup>11</sup> los tumores tienden a desarrollarse principalmente en el antro o la región distal del estómago<sup>14</sup>. De manera teórica se han establecido los siguientes factores dietéticos con efecto protector<sup>9</sup>:

- Consumo de frutas frescas, congeladas, cocidas, enlatadas o secas → 200 a 300 g/día<sup>9</sup>.
- Consumo de vegetales frescos, congelados, cocidos, enlatados o deshidratados (excepto en salmuera, salados o en jugo,) → 340 a 500 g/día<sup>9</sup>.
- Consumo de leche semidescremada, descremada, entera (excepto leche de soya) → 350 a 520 g/día<sup>9</sup>.
- Consumo moderado de carne roja (res, cerdo, venado, cabra) → 18 a 27 g/día<sup>9</sup>.
- Consumo bajo de carne procesada (ahumada, con preservativos, curados o salados) → 0 a 4 g/día<sup>9</sup>.

El consumo elevado de folatos (de origen dietético o sintético) se asocia a menor riesgo de cáncer de colon lo mismo se ha señalado en el caso del calcio e incluso son un factor protector contra la recidiva de adenoma de colon y recto. Por otra parte la actividad física constituye un factor protector junto con estas características dietéticas<sup>5</sup>.

**Tabla 6: Factores de riesgo y riesgo relativo asociado a neoplasias gastrointestinales en ambos sexos a partir de 25 años de edad, a nivel mundial<sup>5</sup>**

Factor	Riesgo relativo
Dieta baja en frutas (100g de fruta al día)	1.042
Dieta baja en lácteos *(226.8 g de lácteos al día)	1.13
Dieta alta en carnes rojas (100 g de carne roja al día)	1.16
Dietas altas en carnes procesadas * (50 g de carne procesada al día)	1.17
Dieta baja en fibra *(20 g de fibra al día)	1.236
Dietas bajas en calcio (con base en las ingestas diarias recomendadas)	1.37
Bajo nivel de actividad física *( <600 METS al día)	1.29
Moderado nivel de actividad física * (600 a 3999 METS al día)	1.17
Alto nivel de actividad física (4000 y 7999 METS por día)	1.06

\* para cáncer de colon y recto

Adaptado de: Organización Mundial de la Salud. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en régimen alimentario, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2003.

En el ámbito nacional, la Organización Panamericana de la Salud apunta que los principales factores de riesgos asociados al desarrollo de cáncer en México son el consumo de tabaco (36.8%), consumo de menos de 5 porciones de frutas y verduras al día, consumo de alcohol (31%), niveles de actividad menores a 600 METs (37.7%), obesidad en adultos (IMC ≥30) (26.1% de hombres y 35.6% de mujeres) y la infección de virus de papiloma humano (9.4%)<sup>16</sup>.

## CAPÍTULO III PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas asociados a cáncer son muy variados y generalmente inespecíficos, sin embargo, son el inicio de un camino que conduce al análisis y escrutinio para diagnosticar o descartar una neoplasia. Se ha descrito en la literatura que hasta el 40% de los pacientes oncológicos presentan uno o más síntomas de los llamados “señales de alarma del cáncer” semanas o meses antes de un diagnóstico fundamentado de cáncer<sup>17</sup>.

En general hay una serie de síntomas a los cuales se les ha dado alto valor para el diagnóstico de cáncer o por lo menos se han remarcado como punta de lanza en el inicio del proceso de tamizaje y diagnóstico del mismo; si bien son válidos para el diagnóstico tienen bajo valor predictivo positivo si se consideran de manera aislada<sup>17</sup>.

Los síntomas relacionados a neoplasias gastrointestinales son: dolor inusual, fatiga inusual, pérdida de peso no intencionada, sangrado inusual o alteraciones digestivas persistentes (tabla 7)<sup>17</sup>.

Hay neoplasias que dependiendo de la ubicación del tumor se relacionan a signos y síntomas específicos por ejemplo los tumores en el colon izquierdo y derecho se asocian a sangre oculta en heces y esporádicamente a hematoquezia, estas manifestaciones causan anemia y fatiga, en cambio las tumoraciones en el recto causan hematoquezia, sangrado y tenesmo. Hasta en el 30% de los casos el síntoma debutante es la suboclusión intestinal (tabla 8)<sup>19</sup>. Se puede observar que hay varios síntomas con un mayor poder predictivo (sangre oculta en heces o anemia para cáncer de colon)<sup>17</sup> sin embargo hay neoplasias gastrointestinales sin un cuadro clínico característico e incluso hay neoplasias que tienen una historia natural asintomática lo que ocasiona que se detecte en etapas avanzadas como es el caso del HCC<sup>12</sup> en el cual los datos clínicos que orientan al tamizaje y su posible diagnóstico son la presencia de una masa abdominal consistente con hepatomegalia<sup>18</sup>.

**Tabla 7. Signos y síntomas generales de las 3 principales neoplasias gastrointestinales en México**

<b>CÁNCER DE ESTÓMAGO<sup>11</sup></b>	<b>HEPATOCARCINOMA CELULAR<sup>12, 18</sup></b>	<b>CÁNCER DE COLON Y RECTO<sup>20</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Vómito</li> <li>• Saciedad temprana</li> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Pérdida de apetito sin causa aparente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia</li> <li>• Anorexia</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Malestar general</li> <li>• Dolor en abdomen superior</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Síndrome paraneoplásico (hipercolesterolemia, eritrocitosis, hipercalcemia, hipoglucemia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa abdominal o rectal</li> <li>• Pérdida de apetito sin causa aparente</li> <li>• Trombosis venosa profunda</li> <li>• Pérdida de peso sin causas aparentes</li> <li>• Sangre oculta en heces</li> </ul>

**Tabla 8. Signos y síntomas específicos de las 3 principales neoplasias gastrointestinales en México**

<b>CÁNCER DE ESTÓMAGO<sup>18</sup></b>	
<b>Hematemesis</b>	
<b>Masa en abdomen superior</b>	
<b>Dispepsia refractaria en personas ≥ 55 años</b>	
<b>Niveles bajos de hemoglobina y dolor abdominal superior en personas ≥50 años</b>	
<b>Dispepsia y</b> (≥ 55 años)	Pérdida de peso
	Aumento de plaquetas
	Náusea/vómito
<b>Dolor en abdomen superior y</b> (>55 años)	Pérdida de peso
	Niveles de hemoglobina bajos
	Aumento de plaquetas
	Náusea o vómitos
<b>Reflujo y</b> (≥ 55 años)	Pérdida de peso
	Aumento de plaquetas
	Náusea o vómito
<b>Náusea o vómito y</b> (≥50 años)	Aumento de conteo de plaquetas
	Pérdida de peso
	Reflujo
	Dispepsia
	Dolor abdominal superior
<b>HEPATOCARCINOMA CELULAR<sup>13</sup></b>	
Infección refractaria por virus de hepatitis B con o sin cirrosis (alanino aminotransferasa elevada o carga viral >20 000 UI/mL) sobre todo a partir de los 50 años de edad en mujeres y de 40 años de edad en hombres.	
Lesiones intrahepáticas obtenidas mediante ultrasonografía	
<b>CÁNCER DE COLON Y RECTO<sup>20</sup></b>	
<b>Sangre oculta en heces</b>	
<b>Sangrado rectal en personas &lt; 50 años</b>	
<b>Anemia ferropénica ≥ 60 años</b>	
<b>Anemia ferropénica</b>	Con o sin sangrado rectal en >50 años
	Sin sangrado rectal en personas ≥ 60 años
<b>Sangrado rectal</b> (< 50 años)	Con o sin dolor abdominal
	Más cambios en hábitos intestinales
	Con pérdida de peso
	Más anemia asociada a deficiencia de hierro en
<b>Dolor abdominal</b>	Con pérdida de peso no intencional en personas ≥ 40 años
	Sin sangrado rectal en personas >50 años
<b>Cambios en hábitos intestinales</b>	Sin factores identificables en > 60 años
	Sin factores identificables y sangrado rectal en < 50 años
	Sin factores identificables sin sangrado rectal en < 60 años
<b>Pérdida de peso</b>	Sin causas aparentes con dolor abdominal en < 40 años
	Sin causas aparentes con o sin sangrado rectal en > 50 años

## CAPÍTULO IV DIAGNÓSTICO MÉDICO

Diversas guías de práctica clínica publicadas por organizaciones médicas en varios países se han publicado para establecer los mejores métodos, los más sensibles, con alta especificidad y costo-efectivos para tamizar, diagnosticar, estratificar y monitorizar a personas con neoplasias o con factores de riesgo para padecerlas<sup>21</sup>. Ejemplo de ellos son los biomarcadores tumorales en sangre, orina, líquido cerebroespinal o en cualquier otro tejido que tenga relación comprobada con la neoplasia de interés<sup>21</sup>. Estos pueden realizarse en conjunto con técnicas de imagen (Rayos X, ultrasonido, vía endoscópica, resonancia magnética o tomografía computarizada). También existen métodos basados en la determinación genética de ADN tumoral o análisis de muestras de tejido sospechoso obtenidos por técnica quirúrgica o endoscópica<sup>21</sup>. A continuación se describen los métodos empleados para establecer el diagnóstico de tres de las neoplasias gastrointestinales más relevantes, desde el punto de vista epidemiológico, en nuestro país.

### Cáncer de estómago

**HISTOLOGÍA:** De acuerdo a la clasificación de Lauren se dividen en<sup>22</sup>:

- **Adenocarcinomas (90% de los casos)**
  - o Difusos (indiferenciados): no tienen capacidad de adhesión facilitando la infiltración del estroma de manera unicelular o pluricelular generando múltiples tumores dispersos principalmente en el cuerpo gástrico, la metástasis se desarrolla principalmente a peritoneo y presenta un curso clínico corto y de mal pronóstico. Es frecuente en adultos jóvenes principalmente en mujeres<sup>23</sup>.
  - o Intestinales (bien diferenciados): forman estructuras tubulares o glandulares, tienen capacidad de adhesión, se desarrollan sobretodo en el antro gástrico y es común que se presente metaplasia intestinal, invasión linfática y vascular con lesiones diseminadas en sitios lejanos. Es común en adultos mayores del género masculino, poseen una evolución prolongada y mejor pronóstico que el tipo difuso<sup>11, 23</sup>.
- **Carcinomas gástricos de origen hereditario (10% de los casos)<sup>23</sup>**

**DIAGNÓSTICO:** Se realizan por biopsia quirúrgica o endoscópica (en este caso se requerirán de 6 a 8 muestras estandarizadas y suficientes en cantidad de mucosa o submucosa), el estudio histopatológico se deberá reportar con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>11</sup>. Con este método se determina el grado de diferenciación, la presencia de invasión linfática, la profundidad de la infiltración para establecer un estadio acertado<sup>24</sup> y la localización del tumor (cardias, fondo, cuerpo, antro o píloro) para ayudar en la toma de decisiones del tratamiento y abordaje<sup>24</sup>.

Establecido el diagnóstico es importante realizar una evaluación física, análisis sanguíneo, pruebas de función hepática y renal, endoscopía y tomografía con contraste de tórax, abdomen y pelvis además de estratificar y evaluar el riesgo<sup>11</sup>.

**ESTRATIFICACIÓN:** Se realizará con base en las guías de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for the International Cancer Control (UICC) (ANEXO 1) mediante ultrasonido endoscópico<sup>24</sup>, el cual determina la profundidad de la invasión (estadio T), la presencia de nódulos linfáticos anormales o alargados sospechosos que albergar células cancerosas (estadio N) y ocasionalmente signos de diseminación (estadio M)<sup>11</sup>.

La expansión hipoecoica de la pared gástrica identifica la localización del tumor; la pérdida gradual del patrón normal de las capas del estómago determina el grado de profundidad que presenta el tumor. Una alteración en las capas 1 a 3 corresponde a una infiltración de la mucosa superficial y profunda además de la submucosa (estadio T1). Una alteración en las capas 1 a 4 correlaciona con la penetración en la *muscularis propria* (estadio T2); una expansión más allá de la *muscularis propria* que genera un borde exterior irregular se correlaciona con la invasión de la subserosa (estadio T3). La pérdida de la serosa se define como estadio T4a y la diseminación de la masa a órganos circundantes se define como un estadio T4b (ANEXO 1)<sup>11</sup>.

Los nódulos linfáticos perigástricos se observan por ultrasonido y la identificación de nódulos ensanchados, hipoecoicos, homogéneos, bien delimitados alrededor del estómago correlaciona con la presencia de nódulos linfáticos malignos, que se confirma mediante biopsia con aguja delgada (del inglés fine-needle aspiration)<sup>11</sup>.

## **Hepatocarcinoma celular (HCC)**

**HISTOLOGÍA:** Los diversos tipos de HCC se divide en:

- **Nodular.** Asociado a cirrosis y se caracteriza por nódulos bien formados con contornos muy bien definidos.
- **Masivo.** Usualmente no se asocia a cirrosis, es extenso con o sin nódulos satelitales en el parénquima hepático.
- **Difuso.** Es poco común, se observa como un crecimiento difuso rodeado de pequeños y abundantes nódulos a lo largo de todo el hígado<sup>25</sup>.

Las características histopatológicas positivas para HCC son: invasión del estroma por células tumorales o invasión de los canalículos portales o septos fibrosos. En lesiones displásicas puede haber aumento en la densidad celular dos veces mayor que la densidad de células circundantes con un aumento de la razón núcleo:citoplasma, patrón trabecular delgado e irregular, tractos portales intratumorales, patrones pseudo-ganglionares, cambios difusos en la grasa de hasta 40% o números variables de arterias no emparejadas. La diferencia entre una lesión displásica y el HCC es el grado de neovascularización del tumor<sup>26</sup>.

**DIAGNÓSTICO:** En pacientes con tamizaje positivo (lesiones evidenciadas por ultrasonido o por aumento de  $\alpha$ -fetoproteína) se realizan técnicas diagnósticas de imagen, (único cáncer que desde 2001 tiene este tipo de criterios aceptados para el diagnóstico<sup>25</sup>) o bien mediante estudios histopatológicos obtenidos por biopsia<sup>12</sup>.

Las guías de la Asociación Americana de Estudios de Enfermedades del Hígado (AAEEH) y las guías europeas basan la toma de decisiones en el tamaño del tumor: las guías AAEEH los dividen en menores a 1cm y mayores a 1 cm; los parámetros europeos clasifican los nódulos en menores a 1 cm, de 1 a 2 cm y mayores a 2 cm<sup>25</sup>. Si la masa detectada en el tamizaje es <1 cm se realizará vigilancia por ultrasonido cada 3 meses durante 2 años mientras que el tamaño no aumente<sup>27</sup>. En tumores mayores a 1 cm de diámetro (guías AAEEH) la confirmación del diagnóstico se realiza al observar el patrón de *contraste típico* mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)<sup>25</sup>. El perfil de imagen típico es una captación intensa (o hipercontraste) en la fase arterial seguida de hipodensidad o baja captación de contraste u opacidad (wash out) en la fase venosa o tardía<sup>12, 25</sup>. Las guías europeas recomiendan que en tumores de 1 a 2 cm el patrón típico de contraste se obtenga mediante 1 o 2 estudios de imagen para confirmar el diagnóstico y en tumores >2 cm se requiere observar el patrón típico de contraste mediante una sola técnica de imagen<sup>25</sup>.

Independientemente del método, el diagnóstico debe realizarse con base en la observación del patrón típico de contraste vascular<sup>25</sup>.

El diagnóstico no invasivo podría emplearse en pacientes de alto riesgo (pacientes con infección crónica por virus de hepatitis B o C) o en pacientes con cirrosis<sup>25</sup>, en ellos las lesiones detectadas por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) en conjunto con concentraciones séricas de  $\alpha$ -fetoproteína  $\geq 400$   $\mu\text{g/L}$  o retención homogénea de lipiodol posterior a angiografía hepática con lipiodol seguida de una tomografía podrán considerarse para establecer el diagnóstico de HCC<sup>27</sup>. Los valores aislados de  $\alpha$ -fetoproteína no deben emplearse para el diagnóstico sino más bien como valor de confirmación de estudios de imagen o para sospechar el diagnóstico en ausencia de un patrón típico de nódulos<sup>25</sup>.

La toma de biopsia para confirmar diagnóstico se recomienda en aquellos casos cuando la fase arterial no se observa en ninguna de las modalidades de imagen o cuando los nódulos de 1 a 2 cm de diámetro presentan el patrón típico solo en uno de varios métodos de imagen (RM, TC). Si el resultado de la biopsia no es concluyente se deberá dar un seguimiento estrecho y realizar nuevas pruebas de imagen o biopsia si el nódulo aumenta de tamaño<sup>12</sup>. Una biopsia con resultados negativos no excluye el diagnóstico de malignidad<sup>26</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico de HCC se determinan los siguientes puntos para establecer las opciones de tratamiento<sup>27</sup>:

- Carga tumoral
- Carga viral (virus de hepatitis B o C)
- Función hepática residual (concentración sérica de bilirrubina, aspartato transaminasa, alanina transaminasa y fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina albúmina y recuento de plaquetas y datos subjetivos de encefalopatía y ascitis).
- Hemograma completo.
- Concentración de  $\alpha$ -fetoproteína.
- Función renal residual (medición de nitrógeno ureico en sangre y creatinina)
- Salud general del paciente
- Valorar metástasis a pulmón

**ESTRATIFICACIÓN:** Fundamental para determinar estadio, tratamiento y pronóstico. La estratificación se determina por la extensión (número y tamaño de nódulos), agresividad, crecimiento tumoral, grado de invasión vascular, diseminación extrahepática, función hepática, presión portal y estado clínico del paciente<sup>12, 26</sup>.

La función hepática se valora mediante la escala de Child-Pugh que incluye valores de bilirrubina, albúmina, presencia o no de ascitis, tiempo de protrombina y presencia o no de encefalopatía hepática. Por su parte la hipertensión portal (presión hepato-venosa de  $>10$  mmHg) se asocia a presencia de varices esofágicas y/o esplenomegalia aunado a un conteo de plaquetas menor a  $100\ 000/\mu\text{L}$ <sup>26</sup>. De manera general los pacientes se pueden clasificar en<sup>12</sup>:

1. Aquellos con posibilidades de resección o trasplante y operable de acuerdo al estado clínico y comorbilidades.
2. No resecable.
3. Inoperable por el estado clínico o las comorbilidades, sin metástasis.
4. Metastásico

Existen varios sistemas de estratificación y clasificación pronóstica que combinan parámetros de función hepática y de extensión tumoral (sistema de estratificación Okuda), o basados en hallazgos histopatológicos (sistema de estratificación TNM: tumor, nódulos, metástasis). El sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) es el sistema de

clasificación de facto empleado para determinar el tratamiento en pacientes con cirrosis. Este sistema divide la enfermedad en 4 estadios (ANEXO 2)<sup>26</sup>:

- Estadio A (estadios iniciales): Pacientes con un solo tumor o 3 tumores menores a 3 cm de diámetro cada uno, generalmente con lesiones subclínicas; son factibles terapias radicales y resolutorias logrando sobrevida de 5 años con tratamiento en el 70% de los casos. Las estrategias terapéuticas son determinadas por la presencia o no de comorbilidades, las características del tumor y de la enfermedad de base. Performance status test (PST) de cero<sup>26, 28, 29</sup>.
- Estadio B (estadio intermedio): Pacientes asintomáticos con múltiples nódulos sin invasión vascular o diseminación extrahepática, estado general conservado. El abordaje será paliativo con sobrevida de 11 a 20 años en 30% de los casos. PST de cero<sup>26, 28, 29</sup>.
- Estadio C: Pacientes con tumores sintomáticos o con invasión tumoral a vasculatura u órganos adyacentes, pero aún con estado clínico aceptable, pacientes autosuficientes. Abordaje paliativo con sobrevida de 11 a 20 meses en 30% de los casos. PST de 1-2 (síndrome constitucional)<sup>26, 28, 29</sup>.
- Estadio D: Pacientes con síntomas severos asociados al cáncer y deterioro severo de la función hepática e impacto significativo de la capacidad funcional. Tratamiento sintomático con sobrevida de 12 meses en 30% de los casos. PST de 3-4. Pronóstico malo a corto plazo<sup>26, 28, 29</sup>.

## Cáncer de colon

**HISTOLOGÍA:** El 70% de los casos de cáncer de colon y recto se atribuye a mutaciones (se denomina esporádico); en tanto que el cáncer de colon y recto familiar (CCRF) son un subgrupo patológico con predisposición genética para desarrollar cáncer que representa el 10 al 30% de los casos (polimorfismos en oncogenes o genes supresores tumorales); y cerca del 5 al 7% de los casos de esta neoplasia es hereditaria (mutaciones en oncogenes o genes supresores)<sup>19</sup>. La clasificación histopatológica es<sup>30</sup>:

1. Tumores epiteliales.
  - a. Adenomas
  - b. Carcinomas
  - c. Carcinoide
  - d. Adenocarcinoma carcinoide mixto
  - e. Otros
2. Tumores no epiteliales
  - a. Lipomas
  - b. Leiomioma
  - c. Leiomiosarcoma
  - d. Angiosarcoma
  - e. Sarcoma de Kaposi
  - f. Melanoma maligno
  - g. Linfomas malignos
3. Tumores secundarios
  - a. Pólipos hiperplásicos
  - b. Pólipos adenomatosos

En el aspecto macroscópico se considera el grado en que la estructura normal de glándulas y células del colon se conserve, el cáncer puede clasificarse como bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciados; se dividen así en 3 tipos diferentes de carcinomas colorrectales<sup>30</sup>:

- Exofíticos/fungantes → Crecimiento intraluminal, por lo general en colon proximal.
- Exofíticos/ulcerativos → Crecimiento intramural, por lo regular en colon proximal.
- Infiltrativos difuso/linitis plástica → Crecimiento endofítico y anular, es decir, que rodea la totalidad de la pared y constriñe el lumen; se encuentran por lo general en colon transverso y descendente.

**DIAGNÓSTICO:** La colonoscopia es el principal procedimiento para el diagnóstico pudiendo ser sigmoidoscopia o de manera preferente por una pancolonoscopia. Este procedimiento ayuda a determinar la localización exacta y se podrá realizar la biopsia de la lesión además de la detección de lesiones precancerosas o pólipos adyacentes. Si la colonoscopia no puede realizarse se puede sustituir por una colonoscopia izquierda con enema de bario. La evaluación del espécimen consiste en describir la morfología, el tamaño y ubicación del mismo así como presencia o ausencia de perforación macroscópica, extensión del tumor en la pared intestinal y órganos adyacentes, distancia de la lesión a los márgenes resecables (eje proximal, distal y radial), presencia o ausencia de depósitos tumorales, invasión linfática o perineural<sup>30</sup>; con este procedimiento se localiza, y posiblemente se diseque la lesión o pólipo<sup>19</sup>. La colonoscopia completa hasta ciego combinada con una biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico de lesiones colorrectales, posee una sensibilidad de 98% y una especificidad de 99% en lesiones igual o mayores a 6 mm<sup>19</sup>.

En el caso de pacientes con baja tolerancia al procedimiento, sin preparación intestinal o que presenten obstrucciones u otras dificultades técnicas, la RM o TC de colon puede emplearse como apoyo para el diagnóstico pero solo servirá para detectar las lesiones y su extensión además de identificar posible metástasis. La TC tiene sensibilidad y especificidad de 76% y 55% respectivamente; La RM es un método confiable para la estratificación de la neoplasia y para definir la extensión de la lesión rectal; además tiene una alta sensibilidad (85%) y especificidad (97%) para la identificación de lesiones en nódulos<sup>19</sup>.

**ESTRATIFICACIÓN:** Los estadios patológicos se definen con base en los criterios de la AJCC/UICC, considerando escalas para el tumor primario, escalas para nódulos linfáticos regionales o metástasis distantes (tabla 8) con lo cual se definen los estadios anatómicos y los grupos pronósticos (ANEXO 3)<sup>30</sup>.

## CAPÍTULO V FISIOPATOLOGÍA

El proceso de transformación de una célula normal a una célula tumoral y maligna ocurre en etapas sucesivas (iniciación, promoción y progresión<sup>31</sup>) en las que intervienen modificaciones genéticas y epigenéticas<sup>32, 33</sup>:

- **Iniciación:** se genera un fenotipo característico debido a mutaciones resultado células latentes o iniciadas.
- **Promoción:** las células genéticamente iniciadas se multiplican y expanden hasta formar un tumor, lesiones, focis o células pre-neoplásicas. En esta etapa los factores epigenéticos tienen un rol importante en la proliferación celular.
- **Progresión:** las células tumorales o pre-neoplásicas se convierten en células malignas, esto por la pérdida de genes supresores de tumor y/o activación de proto-oncogenes. Esta etapa se divide en varias fases en la que carcinógenos u otros elementos producen alteraciones genéticas (mutaciones, desarreglos cromosómicos, sobreexpresión o aneuploidía), cambios fenotípicos o bien favorecen su supervivencia y proliferación<sup>31</sup>.

Este proceso permitirá conformar un tejido compuesto de múltiples y distintos tipos celulares con defectos en sus mecanismos reguladores de crecimiento, proliferación y homeostasis, en el cual el estroma circundante es fundamental en la transformación<sup>32, 33</sup>.

El crecimiento tumoral y la posterior metástasis se explica por 6 características de tumorigénesis las cuales se adquieren a lo largo del proceso de desarrollo tumoral, y se consideran comunes en todas las células cancerígenas<sup>32, 33</sup>:

- a) Señalización auto-proliferativa sostenida (o crecimiento autorregulado). Es la alteración en la regulación del ciclo celular y crecimiento celular mediado por factores de crecimiento; Para esto las células tumorales producen sus propios ligandos y receptores para los factores de crecimiento estimulando y magnificando la proliferación autocrina. También estimulan el ciclo celular de las células no tumorales adyacentes, pues le proveerán de factores de crecimiento. A la par ocurre una auto-regulación del crecimiento celular a nivel intracelular por mecanismos independientes de la activación de los receptores de factores de crecimiento de membrana<sup>32, 33</sup>.
- b) Alteraciones en la retroalimentación negativa que atenúan las vías de señalización proliferativa. Es la inactivación de inhibidores de crecimiento celular y con ello se potencializa la proliferación tumoral. La mayoría de las señales antiproliferativas concurren a través de la proteína retinoblastoma (pRb) y sus similares p107 y p130, cuando se dañan estas vías la célula es inmune a factores anticrecimiento; un ejemplo de esto es la vía antiproliferativa de TGFB que mantiene activa a pRb, cuando hay mutaciones en los receptores para TGFB se pierde la retroalimentación negativa sobre el crecimiento celular; Otro ejemplo es la mutación en la transcripción de la enzima GTPasa RAS lo que atenúa la inactivación de la oncoproteína RAS<sup>32, 33</sup>.
- c) Evasión o resistencia a la apoptosis. Se observa en la mayoría, acaso en todas, las neoplasias. De manera normal la apoptosis ocurre como respuesta a señales extracelulares, daños a la cadena de ADN, alteración en la señalización provocada por oncogenes, falta de capacidad celular de supervivencia o en caso de hipoxia. Ejemplo de este mecanismo es el supresor oncogénico p53 que aumenta la transcripción de BAX (pro-apoptótica) como respuesta a daño en la cadena de ADN; Otro ejemplo de la maquinaria pro-apoptótica son las caspasas activadas por FAS o por la proteína mitocondrial pro-apoptótica citocromo C; las caspasas degradan estructuras celulares, organelos e información genética<sup>32, 33</sup>.

- d) Potencial replicativo ilimitado. La senescencia celular es un proceso por el cual las células pueden replicarse un número limitado de veces (hasta 60 a 70 veces), este proceso puede alterarse al inhabilitar proteínas supresoras de tumor como pRb o p53 lo que origina un proceso de multiplicación celular continuo que conduce a un estadio de crisis final, caracterizado por muerte celular masiva, alteraciones del cariotipo asociado a fusión de cromosomas y por la aparición de un tipo celular con la habilidad de multiplicarse ilimitadamente (*inmortalización*). Las células cancerosas generan un tipo de adaptación que mantienen un equilibrio entre una sobre-estimulación mitógena y la evasión de mecanismos que conducen a la senescencia celular (estado en que la célula pierde sus capacidades replicativas pero aún se considera viable desde el punto de vista funcional)<sup>32, 33</sup>. Los telómeros representan un punto de control para el número de replications celulares (en cada replicación se pierden 50 a 100 pares de bases de ADN telomérico) cuando estos se “terminan” como consecuencia de las replications celulares ocurre la apoptosis. Cuando el telómero se mantiene a pesar de las multiplicaciones celulares por la activación de la telomerasa (que agrega pares de bases al telómero) se favorece la multiplicación celular<sup>32, 33</sup>.
- e) Angiogénesis sostenida. Esta capacidad se desarrolla a lo largo del proceso del crecimiento tumoral y representa un fenómeno elemental para el crecimiento y expansión del mismo. En el ambiente celular existen factores pro y anti angiogénicos, los primeros están representados por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (FGF 1 / 2); un ejemplo de factor anti-angiogénico es la trombospondina-1. Además las integrinas y factores de adhesión son elementos importantes en el proceso de regulación de angiogénesis. Durante el proceso de crecimiento del tumor ocurre un cambio en el balance existente entre elementos pro y anti angiogénicos mediado por mutaciones de genes que codifican dichos elementos, por ejemplo ocurre una sobre expresión de VEGF y/o FGF lo que no ocurre con factores anti-angiogénicos e incluso dichas contrapartes pueden sufrir una inhibición de su transcripción<sup>32, 33</sup>.
- f) Invasión tisular y metástasis. Cuando el tumor primario disemina células promotoras o pioneras que se movilizan e invaden tejidos adyacentes y/o tejidos distantes para establecerse en ellos (metástasis). La invasión y la metástasis son similares desde el punto de vista mecánico pues ambas involucran cambios en el acoplamiento celular mediada por la activación de proteasas extracelulares que alteran las proteínas de anclaje de células tumorales a los tejidos circundantes como CAMS, E-cadherina y por mutaciones en moléculas de adhesión intercelulares e integrinas responsables del vínculo entre la célula y el medio extracelular; las integrinas sufren mutaciones en sus genes codificadores con tendencia a la disminución transcripcional o disminución de su degradación. La metástasis es un mecanismo que se divide en 2 etapas<sup>32, 33</sup>.  
Diseminación física de las células cancerosas del tumor primario a tejidos distantes y adaptación de células cancerosas al nuevo microambiente (colonización exitosa), por ejemplo las micro-metástasis que crecen inmediatamente después de la resección del tumor primario o que pueden crecer décadas después de la resección<sup>32, 33</sup>. Para ello se ayuda del mecanismo regulador de transición epitelial-mesenquimal (EMT) el cual confiere la capacidad a las células de invadir tejidos, resistir apoptosis, de diseminarse, de perder uniones comunicantes convirtiendo la morfología habitual de epitelio poligonal a una morfología fibroblástica larga y delgada, además promueve la expresión de matriz

extracelular con enzimas catalíticas, aumento de motilidad y un incremento en la resistencia a apoptosis<sup>32, 33</sup>.

Estas capacidades vitales para la supervivencia, proliferación y diseminación se adquieren a través de inestabilidad genómica y mutaciones en puntos de control del mantenimiento de la secuencia e información de la cadena de ADN, en mecanismos que detectan y reparan cambios en el genoma y en mecanismos que inactivan o interceptan moléculas mutagénicas, por ejemplo la mutación que suprime la transcripción del sistema supresor de tumor p53 causa variabilidad e inestabilidad genómica que favorecen las seis características antes descritas<sup>32, 33</sup>.

### **Importancia del microambiente: la nueva perspectiva del origen del cáncer**

Además de los cambios genéticos, el proceso de carcinogénesis depende de una relación cercana entre el tejido subyacente y las células cancerígenas, pues el microambiente es fundamental para la supervivencia, comportamiento tumoral e idóneo para que las células desarrollen su potencial neoplásico, pues aunque estas sean portadoras de mutaciones en los genes supresores de tumores, esto no será suficiente para el inicio del tumor si no existen las condiciones adecuadas para su crecimiento<sup>34</sup>.

El microambiente, es por tanto, la etapa más temprana de la carcinogénesis promovido por las células tumorales quienes producen citocinas (IL-6, factor estimulador-colonizador de macrófagos granulocitos) y quimiocinas (IL-8, CXCL1) que, posiblemente en conjunto con xenobióticos o exosomas, adecuan el entorno a un fenotipo capaz de reaccionar apropiadamente a estímulos tumorales, a promotores químicos o bien a situaciones fisiológicas (envejecimiento, cambios hormonales del ciclo reproductivo, alteraciones en el sistema inmune y anti-inflamatorio, entre otras) de tal manera que sea propicio para que ocurran mutaciones específicas que promuevan la supervivencia, proliferación de células tumorales y displasia de las células circundantes. Esto sugiere que además de las mutaciones iniciales secundarias a lesiones, daños, inflamación (por ejemplo la generada por *H. pylori* en el cáncer gástrico) o xenobióticos se originan células genéticamente iniciadas o latentes que requerirán de repetidas exposiciones a esos daños para que el potencial tumoral se exprese<sup>34</sup>.

El microambiente asociado a displasia esta en simbiosis con las células latentes pues mutuamente favorecen su crecimiento y proliferación. Pasado este proceso, sobreviene la maduración del microambiente y la progresión de carcinoma *in situ* a cáncer invasivo potenciado por factores celulares de crecimiento celular, la supresión de señales inmunes, angiogénesis y una mayor comunicación entre las células genéticamente iniciadas y las células que conforman el microambiente<sup>34</sup>.

A continuación se exponen las principales vías metabólicas, de transcripción, las mutaciones genéticas y las modificaciones epigenéticas (hipermetilación o hipometilación del material genético por factores ambientales) en las principales neoplasias gastrointestinales en nuestro país<sup>32, 33</sup>:

- Inestabilidad microsateletal: Cambios en la longitud de los microsátélites (secuencias repetidas de 1 a 6 pares de bases), mononucleótidos o dinucleótidos por alteraciones en los sistemas de reparación de defectos del ADN. El fenotipo de las alteraciones heredadas presentan una progresión tumoral acelerada en tanto que el fenotipo asociado a la inactivación adquirida presentan una evolución clínica poco agresiva<sup>32, 33</sup>.
- Inestabilidad cromosómica: Inhibe genes supresores de tumores (APC, TP53, SMAD4)<sup>32, 33</sup>.
- Inhibición de la transcripción de elementos de adhesión celular como E-cadherina y  $\beta$ -catenina<sup>32, 33</sup>.

- Receptor de factor de crecimiento epidermal humano tipo 2 (HER2): Elemento central en la diferenciación, adhesión y apoptosis<sup>32, 33</sup>.
- Factor 3 de transcripción relacionado con Runt (RUNX3): Inhibe vías de proliferación, desarrollo y diferenciación (por ejemplo TGF- $\beta$ ) a la par de estimular la vía proapoptótica del gen BCL2L1<sup>32, 33</sup>.
- BMI-1. Actúa como un modificador epigenético de la cromatina en procesos de auto-regeneración en células embrionarias y células madre<sup>32, 33</sup>.
- Gen hMLH1, hMSH2, hMSH6: Repara alteraciones del genoma como emparejamientos erróneos de bases, la inactivación de estos genes se expresa como inestabilidad microsatelital<sup>32, 33</sup>.
- Gen TP53: Codifica la transcripción de p53 la cual interviene en la detención del ciclo celular y en la reparación de la cadena de ADN o precipitación de apoptosis en caso de que dicho daño no pueda repararse; la alteración de p53 está presente en la mayoría de las neoplasias<sup>32, 33</sup>.
- Gen CDH1: Interviene en la adhesión e integridad de estructuras celulares.
- Gen PTEN: Antagonista de PI3K, aumenta la expresión de AKT2; PTEN es un supresor de las funciones de PI3K/AKT<sup>32, 33</sup>.
- Gen EMT: EMT disminuye la adhesión de células tumorales al estroma<sup>32, 33</sup>.
- Vía Homeobox2 tipo caudal (CDX-2): Interviene en la formación y mantenimiento de la mucosa<sup>32, 33</sup>.
- Vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina: Regula el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular. La gluco-proteína Wnt-B se une a su receptor de tal manera que la cinasa GSK-3B es inactivada evitando así la degradación de B-catenina por lo que concentración citoplasmática se eleva favoreciendo su translocación al núcleo donde activa genes implicados en la activación celular. Cuando Wnt-B no se une a GSK-3B esta, junto con APC, degradan a B-catenina y evitan su translocación nuclear<sup>32, 33</sup>.
- Vía Notch: Interviene en la embriogénesis de hepatocitos y en la formación de conductos biliares<sup>32, 33</sup>.
- Vía de señalización Sonic Hedgehog: Favorece fibrosis, diseminación y regula la respuesta a quimioterapia<sup>32, 33</sup>.
- Vía de señalización STAT3: Favorece la tumorigénesis al favorecer la auto-renovación de las células progenitoras<sup>32, 33</sup>.
- Vía de señalización APC: Inactiva la oncoproteína B-catenina<sup>32, 33</sup>.
- Vía del supresor tumoral TGF-B: Regula mecanismos reparadores y anti-tumorales, integrados entre otros por SMAD2, SMAD3 y por el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) involucrado en la diferenciación y proliferación de células madre y progenitoras además de inhibir la progresión del ciclo celular en las primeras etapas de la carcinogénesis. Las mutaciones favorecen el paso de adenoma a una displasia de alto grado o a carcinoma<sup>32, 33</sup>.
- Vía PI3K/AKT: La activación de PI3K por citocinas, factores de crecimiento, hormonas o calor, favorece la unión y activación de AKT, la cual incurre en el metabolismo celular, en la apoptosis y en el ciclo celular<sup>32, 33</sup>.
- Vía RAS/RAF: Inhiben a MAPK un grupo de cinasas que ayudan en la transducción de señales de crecimiento y mitogénicas de la membrana al núcleo. La mutación de RAS ocurre en el gen KRAS. En tanto que las mutaciones de BRAF señalizan a la BRAF cinasa la cual potencia aún más a MAPK cinasa<sup>32, 33</sup>.
- Vía NF-kB: Factor de transcripción implicado en la señalización para procesos de proliferación celular e inflamación al traslocarse al núcleo celular y activar genes de transcripción<sup>32, 33</sup>.

## ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA FISIOPATOLOGÍA EN CÁNCER DE ESTÓMAGO

La fisiopatología tanto del carcinoma tipo intestinal y del tipo difuso suponen cambios epigenéticos y mutaciones genéticas pero hay diferencias marcadas entre sí:

- a) Tumores de tipo intestinal → Se generan y desarrollan mediante etapas subsecuentes (gastritis atrófica, posteriormente metaplasia intestinal, luego displasia y finalmente cáncer) asociado fuertemente a elementos ambientales.
- b) Tumores de tipo difuso → No requiere de la sucesión de etapas, el único antecedente requerido es la gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori*; este subtipo tiene factores etiológicos principalmente de inestabilidad genética como resultado directo de inflamación crónica de la mucosa<sup>35</sup>.

Elementos genéticos específicos observados en la carcinogénesis:

- Activación de  $\beta$ -catenina en el 17 a 27% de los casos de cáncer tipo intestinal<sup>22</sup>.
- Activación del gen KRAS observada hasta en el 18% de los casos tanto de tipo intestinal y tipo difuso<sup>22</sup>.
- Amplificación del gen EMT-c y erbB2-c observada hasta en el 10% de los casos de ambos tipos de cáncer gástrico<sup>22</sup>.
- Silenciamiento de p53 hasta en el 21% de los casos de tipo difuso y en del 36 al 43% de los casos de neoplasias de tipo intestinal<sup>22, 36</sup>.
- Mutación e inhibición de E-cadherina específicamente en el tipo difuso con una frecuencia de 33 a 50%<sup>22, 36</sup>.
- Inestabilidad microsatelital. Presente en el 5 a 10% de los casos de cáncer difuso y en el 15 a 40% de los casos de tipo intestinal<sup>22, 36</sup>.
- Inactivación del gen CDH1 elemento central del cáncer de estómago tipo difuso<sup>35</sup>.
- Sobreexpresión de homeobox2 tipo caudal (CDX-2)<sup>35</sup>.
- Expresión de HER2, presente en 10 a 30% de los casos de cáncer gástrico<sup>35</sup>.
- Mutación del gen TP53, mutación frecuente en tumores ubicados en cardias. Este cambio genético se observa desde el inicio de la lesión<sup>36</sup>.
- Inhibición del factor RUNX3<sup>36</sup>.

Los mecanismos epigenéticos implicados en el cáncer gástrico ocurren principalmente en los siguientes genes: CDKN2A, CDK2AP2, CDH1 (E-cadherina), MGMT, RASSF1, RUNX3 y DLC1<sup>22, 36</sup>, hMLH1 (uno de los principales mecanismos responsables de la inestabilidad microsatelital de esta neoplasia). La hipermetilación de la isla p16 especialmente en el tipo intestinal predice el potencial de malignidad de la displasia<sup>22</sup>; Esta hipermetilación es favorecida, entre otros elementos, por los virus Epstein-Barr, *H. pylori* así como por la calidad deficiente de la dieta<sup>22, 36</sup>.

Por una parte la infección con *H. pylori* genera inflamación crónica, aumenta el recambio y proliferación celular, la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno e inestabilidad genética aumentando la probabilidad de errores en la transcripción y replicación celular y por tanto mayor probabilidad de fenotipos carcinogénicos. *H. pylori* expresa el gen *vacA* que induce apoptosis y suprime la respuesta inmunitaria local, también expresa la proteína *cagA* que promueve factores de crecimiento epitelial y la acumulación de alteraciones TP53<sup>36</sup>.

La infección por virus de Epstein-Barr está implicado en la etiología del 5% de los casos de cáncer gástrico ya que aumenta la proliferación de células epiteliales, suprime p16, smad4, Fhit, CD82, favorece la metilación de la isla CpG (característica distintiva de la neoplasia inducida por este virus), aumenta la expresión de NF-kB e inhibe la apoptosis mediada por TGF- $\beta$  lo cual ocurre al activar la vía de RAS/PI3K/AKT<sup>36</sup>.

## **ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA FISIOPATOLOGÍA EN HEPATOCARCINOMA CELULAR**

Se ha postulado que el origen de HCC se debe a células madre cancerígenas (CMC) y a células iniciadoras del cáncer (CIC), estas últimas son las que favorecen la carcinogénesis, la auto-regeneración, quimioresistencia y metástasis; y es a través de las vías de auto-regeneración que se propagan y mantienen las CIC que son las mismas vías metabólicas que sufren desregulación en el HCC, las cuales se mencionan a continuación<sup>37</sup>:

- Alteración de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina en 30% de los casos de HCC, la mutación de  $\beta$ -catenina promueve el desarrollo de HCC<sup>37</sup>.
- Retroalimentación positiva del gen BMI-1 sobretodo en CIC<sup>37</sup>.
- Factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), durante la hepatocarcinogénesis se suprime el regulador de esta vía,  $\beta$ -espectrina<sup>37</sup>.
- Sobreexpresión de señalización Notch<sup>37</sup>.
- Activación de la vía de señalización Sonic Hedgehog<sup>37</sup>.
- Retroalimentación positiva de la vía de señalización STAT3<sup>37</sup>.
- Supresión de PTEN<sup>37</sup>.

## **ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA FISIOPATOLOGÍA EN CÁNCER DE COLON**

El desarrollo de cáncer de colon involucra mutaciones epigenéticas y genéticas en las células epiteliales favoreciendo la hiperproliferación de la mucosa, antesala del adenoma, y posteriormente a carcinoma y metástasis. Las principales vías de señalización implicadas en la susceptibilidad y desarrollo de cáncer de colon y recto (CCR) son<sup>19, 38</sup>:

- Vía de la Wnt/B-catenina, ocurre mutación en la proteína APC la cual es muy frecuente en el CCR esporádico (también denominado “asociado a mutaciones”); esta mutación es el evento inicial en el cáncer de colon la cual inactiva a la oncoproteína B-catenina<sup>19, 38</sup>.
- Vía de p53<sup>19, 38</sup>.
- Vía del supresor tumoral TGF-B<sup>19, 38</sup>.
- Vía PI3K/AKT, anormalidad común en el CCR y esporádico en el subtipo hereditario. El gen PTEN es un supresor de las funciones de PI3K/AKT, y las mutaciones en este gen se asocian a diferentes tipos de CCR<sup>19, 38</sup>.
- Vía RAS/RAF<sup>19, 38</sup>.
- Vía NF-kB<sup>19, 38</sup>.
- Activación anormal de vías metabólicas de factores de crecimiento y de prostaglandinas promovido por inflamación y mediada por COX-2; esto se observa en el 70% de los casos, en tanto que la falla en la degradación de la prostaglandina E2 ocurre en el 80% de los casos<sup>38</sup>.
- Inestabilidad cromosómica, representa la causa más común en esta neoplasia (80 a 85% de los casos), ocasiona la inhibición de genes supresores de tumores como APC, TP53, SMAD4<sup>38</sup>.
- Defectos e inactivación de genes MLH1, MSH2, MSH6, puede heredarse (como ocurre en el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis también denominado Síndrome de Lynch) o puede ser adquirida (metilación de genes como MLH1)<sup>38</sup>.
- Metilación aberrante de la cadena de ADN o silenciamiento epigenético de genes en ciertas zonas promotoras, un ejemplo común en el cáncer de colon y recto es la metilación preferencial del gen MLH1, MINT1, MINT2 y MINT3<sup>38</sup>.

## CAPÍTULO VI TRATAMIENTO MÉDICO

Dada la naturaleza, localización y características particulares de cada una de las neoplasias gastrointestinales se han desarrollado diversos tratamientos y abordajes terapéuticos los cuales dependen del tipo y estadio de la neoplasia, se pueden mencionar de manera general las siguientes terapias:

**Cirugía (CX):** Procedimiento para remover tumores en su totalidad cuando este se sitúa en una sola área o bien se emplea para remover parcialmente el tumor cuando la remoción total podría ocasionar daño a órganos circundantes. También se puede emplear la cirugía como abordaje paliativo cuando se remueven tumores que obstruyen una cavidad o causan dolor<sup>39-53</sup>.

**Radioterapia (RT):** Terapia a base de emisión de protones, electrones o fotones (rayos X o rayos  $\gamma$ ) expresados en Grays (Gy, dosis de energía de radiación absorbida por 1 kilogramo de tejido) para eliminar tumores, para evitar recurrencia del cáncer, para detener o disminuir la velocidad de proliferación neoplásica, para reducir el tamaño del tumor o para disminuir los efectos secundarios del tumor (dolor, problemas para respirar, pérdida del control de la vejiga, disminución del tamaño de tumores metastásicos o de aquellos que presionan estructuras como la médula espinal o que obstruyen cavidades como el esófago). El efecto de la RT sobre el tumor inicia días o semanas después del procedimiento y se prolongan por semanas o meses. Existen 3 modalidades de RT<sup>39-53</sup>:

1. *Radioterapia de haz externo:* la fuente de radiación es un acelerador lineal que dirige el haz de fotones, protones o electrones a partes específicas y delimitadas del cuerpo. El plan de RT debe especificar el área que recibirá la radiación, la dosis total de radiación expresada en Gy, la proporción de radiación que alcanzará tejidos circundantes y los ángulos más seguros para la administración del haz<sup>39-53</sup>.

La administración diaria y fraccionada de la dosis de Gy a lo largo de varias semanas minimiza los daños a tejidos sanos asegurando que la radiación ataque las distintas etapas del ciclo celular del tumor. Hay 3 esquemas de radiación<sup>39-53</sup>:

- Fraccionamiento acelerado → Dosis altas administradas diariamente o semanalmente para reducir el número de semanas de tratamiento<sup>39-53</sup>.
- Hiperfraccionamiento → Dosis pequeñas de radiación administradas varias veces al día<sup>39-53</sup>.
- Hipofraccionamiento → Dosis mayores de radiación administradas 1 vez al día o incluso más espaciadas<sup>39-53</sup>.

2. *Braquiterapia:* en esta modalidad la fuente de radiación se localiza al interior del cuerpo, cerca de la neoplasia, se coloca de manera temporal o permanente; para lograr esto puede emplearse braquiterapia intersticial donde la fuente de radiación está dentro del tejido tumoral; o bien braquiterapia intracavidad donde la fuente de radiación se coloca dentro de una cavidad quirúrgica o anatómica en dispositivos como agujas o catéteres que liberan los isótopos de manera paulatina. La ministración de la dosis puede ser<sup>39-53</sup>:

- Dosis de baja velocidad: dosis bajas de radiación cuya liberación es continua a lo largo de varios días. La colocación de las fuentes de radiación puede ser quirúrgica, y puede permanecer de manera temporal o permanente.
- Dosis de alta velocidad: ministrada por computadora la cual dirige las fuentes de radiación en forma de tubos o catéteres al interior del cuerpo y liberan la radiación dentro o cerca del tumor; esta modalidad es temporal<sup>39-53</sup>.

3. *Radioterapia sistémica*: emplea sustancias radioactivas (por ejemplo yodo radiactivo unido a anticuerpos monoclonales) administradas vía oral o intravenosa<sup>39-53</sup>.

La RT con fines curativos puede combinarse junto con cirugía o quimioterapia; incluso el plan de tratamiento puede comprender diferentes modalidades de RT la cual será administrada antes, durante, después o al mismo tiempo que el tratamiento adjunto. La RT programada antes de la cirugía se denomina NEOADYUVANTE, generalmente es de aplicación única y su función es reducir el tamaño del tumor. La RT aplicada durante la cirugía se denomina RT intraquirúrgica (RTIQ) y puede ser por haz externo o mediante braquiterapia. La RT aplicada después de la cirugía se denomina RT post-quirúrgica o ADYUVANTE cuyo objetivo es evitar la recurrencia o eliminar restos del tumor no removido en la cirugía. Cuando la RT se administra al mismo tiempo que la quimioterapia la terapia recibe el nombre de quimiorradiación o radioquimioterapia<sup>39-53</sup>.

**Quimioterapia (QT):** Terapia basada en citotóxicos con el objetivo de interferir en las vías metabólicas de las células tumorales, en específico las que favorecen la apoptosis; sus efectos citotóxicos son mediados por diversos mecanismos de inhibición enzimática en vías clave para la división celular<sup>54, 55</sup>.

*Tipos de quimioterapia<sup>55</sup>:*

- QT curativa → Su fin es curar la enfermedad.
- QT complementaria o adyuvante → Mejora el pronóstico de supervivencia global o prolonga el tiempo libre de la enfermedad, es decir se administra después de un tratamiento local conservador.
- QT de inducción o neoadyuvante → Permite lograr reducción del tumor previo a realizar un tratamiento local más conservador.
- QT simultánea → Refuerza el efecto potencialmente curativo de otro tratamiento.
- QT paliativa → su fin es incrementar la supervivencia asintomática y aliviar las complicaciones clínicas.

La QT puede administrarse vía oral (pastillas, cápsulas o líquidos), vía intravenosa (mediante una aguja o catéter), intramuscular, intratecal (inyección lumbar en el espacio espinal o intraventricular), intraarterial (esta modalidad permite tratar el área anatómica donde está el tumor con efecto limitante en el resto del organismo), intracavitaria (administración a cavidad abdominal o torácica por medio de un catéter) o tópica<sup>55</sup>. El esquema, frecuencia de aplicación y tipo de quimioterapéutico dependerá del objetivo de la terapia, del tipo de neoplasia, del antecedente de QT, considerando los antecedentes personales patológicos y la respuesta orgánica al tratamiento<sup>55</sup>.

El esquema se prescribe en ciclos, es decir el periodo de tratamiento con QT además del periodo de descanso que le sigue. Cuando se emplean varios quimiotóxicos se denomina poliquimioterapia bajo el principio que un solo citotóxico no puede curar un proceso neoplásico por lo que se asocian con otro citotóxico al menos. La combinación de fármacos se rige por los siguientes puntos<sup>55</sup>:

- Deben poseer un mecanismo de acción y toxicidad distintos.
- Todos se deben utilizar a dosis máxima tolerada.
- Se combinarán los hayen demostrado sinergia (tabla 9).

## **ABORDAJE MÉDICO EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO**

**Tratamiento endoscópico** aplica en:

- Tumores ≤2 cm en estadios iniciales, bien diferenciados, ubicados exclusivamente en la mucosa, sin ulceraciones ni invasión linfovascular<sup>11, 56</sup>.

- En lesiones poco diferenciadas con márgenes laterales o profundos positivos o con metástasis a nódulos linfáticos el abordaje deberá combinarse con gastrectomía y disección linfática<sup>56</sup>.
- Para control a corto plazo de sangrado u obstrucción de la unión con esófago o cerca del píloro utilizando stents (ablación endoscópica)<sup>56</sup>.

**Tratamiento quirúrgico**, es el estándar de oro, aplica en:

- Tumores con márgenes adecuados de 4 cm o más<sup>56</sup>.
- Tumores T1 que no cumplan criterios para tratamiento endoscópico<sup>56</sup>.

La extensión de la resección depende del estadio del tumor determinado por TC y se divide en<sup>11</sup>:

- Resección R0 → Resección completa con márgenes negativos, es la meta de la resección<sup>56</sup>.
- Resección R1 (resección con márgenes positivos) → Cuando la resección ha dejado enfermedad residual microscópica; se debe tener como meta lograr márgenes microscópicos negativos de 4 cm o más a partir del tumor en aquellos tumores estadio T1b a T3; en aquellos estadio T4 también se recomienda la resección en bloque de estructuras adyacentes involucradas<sup>56</sup>.
- Resección R2 → Tras la resección se observa enfermedad residual macroscópica, sin metástasis<sup>56</sup>.

\*Se puede aceptar una resección que deje márgenes positivos cuando se realiza para resolver un sangrado sintomático u obstrucción pacientes en cuidados paliativos. En estos casos no es necesario disecar nódulos linfáticos<sup>56</sup>.

Clasificación de resección de nódulos linfáticos<sup>56</sup>:

N1 → Resección de nódulos de la sección perigástrica, de la curvatura menor y de la curvatura mayor<sup>56</sup>.

N2 → Resección de nódulos que corren a lo largo de la arteria gástrica izquierda, de la arteria hepática común y de la arteria celiaca y esplénica<sup>56</sup>.

N3 y N4 → Se refiere a los nódulos cada vez más distales (nódulo para-aórtico)<sup>56</sup>.

D0 → Disección incompleta del N1<sup>56</sup>.

D1 → Gastrectomía total o parcial además de los nódulos linfáticos omentales mayores y menores<sup>56</sup>.

D2 → Resección D1 además del retiro de todos los nódulos que corren a lo largo de la arteria gástrica izquierda, de la arteria hepática común, de la arteria celíaca, esplénica y del borde esplénico<sup>56</sup>.

Existe controversia sobre el número de nódulos que se tienen que reseccionar; sin embargo varias organizaciones coinciden en que el número mínimo requerido de disecciones es de al menos 15 nódulos en ausencia de metástasis<sup>56</sup>.

La ubicación de la lesión definirá la extensión de la resección reservando la resección parcial a aquellas lesiones distales. En el caso de lesiones proximales la resección será proximal o total, esta intervención se asocia con alteraciones en el estado de nutrición. La esplenectomía profiláctica debe evitarse<sup>56</sup>.

En tumores estadios IB-III se recomienda gastrectomía radical más terapia perioperatoria. En caso de zonas con margen macroscópico de 5 cm entre el tumor tipo intestinal y la unión gastroesofágica se podrá realizar gastrectomía parcial, en tumores tipo difuso se requiere de un margen macroscópico de 8 cm. Cuando la gastrectomía es radical también se realiza disección de nódulos linfáticos D1 con o sin resección de los nódulos D2<sup>11</sup>.

La resección no es una opción terapéutica en caso de metástasis distante o a peritoneo, o en caso de lesiones estadio N3 o N4 que tengan invasión de vasos (sin considerar la invasión a vasos esplénicos como criterio válido)<sup>56</sup>.

**Tratamiento con RT:** puede integrarse al tratamiento en el periodo preoperatorio, postoperatorio o en manejo paliativo en dosis de 45 a 50.4 Gy administrados a 1.8Gy/día. La dosis puede ser mayor en pacientes con márgenes positivos previo a la cirugía. Posterior a la cirugía los objetivos de la RT comprenden áreas en riesgo de metástasis como nódulos peri-gástricos, supra-pancreáticos, celíacos, biliares, cercanos a la vena porta y los nódulos pancreaticoduodenales<sup>56</sup>.

**Tratamiento con QT:** la dosis se definirá con base en el estadio, estado de nódulos, márgenes quirúrgicos y el tipo de disección nodular<sup>56</sup>.

- Tratamiento con quimioterapia perioperatoria (pre y post): Viable en pacientes que serán sometidos a gastrectomía curativa con D0 o D1 estadios T2 o mayores y con cualquier grado de invasión nodular<sup>56</sup> e incluso en pacientes en estadio igual o mayor a IB11. En pacientes sometidos a QT pre-quirúrgica se recomienda agregar quimiorradioterapia post-quirúrgica; la RT deberá abarcar la base del estómago en caso de que exista remanente, anastomosis y la región de drenaje de nódulos linfáticos.
- Quimioterapia post-quirúrgica: Útil en pacientes con gastrectomía total. En pacientes con tumores Tis o T1 grado N0 resección R0 sin datos de enfermedad residual post-quirúrgica no es necesario agregar QT post-quirúrgica<sup>56</sup>.
- *Tratamiento adyuvante* (post-quirúrgica): Recomendado en pacientes en estadio igual o mayor a IB sometidos a tratamiento quirúrgico sin QT pre-quirúrgica. El tratamiento adyuvante posterior a la QT pre-operatoria será similar o de la misma naturaleza que el prequirúrgico<sup>11</sup>.

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis:** Empleo de QT en pacientes con enfermedad avanzada o con tumores no resecables<sup>11</sup> con el objetivo es aminorar los síntomas, aumentar la sobrevida y calidad de vida del paciente<sup>56</sup>.

**Evaluación de la respuesta al tratamiento:** La respuesta patológica y la regresión del tumor posterior a la terapia neoadyuvante se considera un buen predictor de supervivencia en casos con adenocarcinoma gástrico; además del tamaño del tumor, la invasión nerviosa y el estado de los nódulos linfáticos ha mostrado ser un buen predictor de supervivencia<sup>11</sup>.

## **ABORDAJE MÉDICO EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA CELULAR**

### **Terapias radicales para el manejo en ausencia de metástasis**

- *Resección quirúrgica:* Recomendado en ausencia de fibrosis avanzada siempre y cuando no favorezca una falla hepática debido a un hígado remanente muy pequeño. En pacientes con cirrosis la resección es una opción terapéutica en estadios 0 y A de la clasificación BCLC siempre y cuando se trate de una sola lesión en el contexto de un buen estado clínico y con hipertensión portal clínicamente irrelevante. En el caso de múltiples lesiones la mortalidad post-operatoria aumenta<sup>26</sup>.

- *Métodos de destrucción local* (ablación por radiofrecuencia [ARF] o inyección percutánea de etanol [IPE]): Alternativa a la resección en nódulos <2 cm en estadio 0 de la clasificación BCLC, alcanzando remisión en el 90% de los casos. Este tipo de procedimiento se asocia a lesión biliar y diseminación neoplásica hasta en 12.5% de los casos. Las terapias neo-adyuvantes o adyuvantes (inmunoterapia, retinoides, quimioembolización) no se recomiendan asociadas a la resección o ablación local<sup>26</sup>.
- *Trasplante hepático*: Opción terapéutica en pacientes con una única lesión menor a 5 cm o 3 nódulos menores a 3 cm (criterios de Milán) en quienes la resección no es una opción terapéutica<sup>26</sup>.

#### **Terapias paliativas para el manejo de enfermedad avanzada y/o metástasis:**

Todas ellas tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida o prolongar el tiempo de vida sin que sea un tratamiento curativo. Si bien estos procedimientos son recomendados en pacientes con enfermedad intermedia, avanzada o en caso de metástasis puede ser una opción para pacientes con HCC en estadios tempranos en quienes las terapias radicales no son viables.

- *Quimioembolización transarterial*: Es la ministración de agentes quimioterapéuticos (doxorubicina, cisplatino) a través de la arteria hepática aunado a la obstrucción selectiva de arterias tumorales con materiales de embolización (coloides, partículas gelatinosas absorbentes) o partículas radiactivas; indicada en HCC estadio B (clasificación BCLC) o aquellos con una buena función hepática y tumores múltinodulares sin invasión vascular macroscópica. Los efectos secundarios son fiebre, dolor abdominal y riesgo de falla hepática (síndrome post-embolización). No es recomendado en pacientes con enfermedad hepática avanzada, con tumor extenso que compromete ambos lóbulos hepáticos, con flujo de la vena portal considerablemente reducido, con fístula arteriovenosa refractaria, con anastomosis bilio-entérica o stents biliares o que presenten aclaramiento de creatinina <30 mL/min<sup>26</sup>.
- *Terapia sistémica*: Es poco tolerada (por la cirrosis asociada, citopenias coexistentes, ascitis y farmacocinética impredecible) además de tener bajas tasas de respuesta favorable al tratamiento<sup>26</sup>.

### **ABORDAJE MÉDICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO**

#### **Vigilancia:**

- En lesiones Tis, T1, N0, M0 y lesiones T2, N0, M0 → Vigilancia por colonoscopia 12 meses después del hallazgo inicial. Si no se observan cambios, la vigilancia se realizará a los 3 y 5 años. No es necesario agregar terapia adyuvante<sup>57</sup>.
- En lesiones T3, N0, M0 con o sin inestabilidad microsatelital → Vigilancia cada 3 a 6 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses por 5 años más. Determinación de antígeno carcinoembrionario cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada 6 a 12 meses por otros 5 años más. No se agrega terapia adyuvante<sup>57</sup>.

**Tratamiento quirúrgico (colectomía total o parcial):** Abordaje principal si el tumor es resecable no obstructivo; también se remueven nódulos linfáticos regionales. Para casos resecables obstructivos se indica la colectomía etapa 1 con disección en bloque de nódulos linfáticos regionales o una resección con derivación o colocación de stent en casos muy específicos. En lesiones estadio T4b se debe considerar la terapia

neoadyuvante además de colectomía con disección de nódulos linfáticos adyacentes. Para aquellos casos no resecables la indicación es QT<sup>57</sup>.

**Terapia adyuvante indicada en:**

- Lesiones T3, N0, M0 con o sin inestabilidad microsatelital y sin características de alto riesgo además de vigilancia con TC de tórax, pelvis y abdomen cada 6 a 12 meses por hasta 5 años para pacientes con alto riesgo de recurrencia además de colonoscopia anual siempre y cuando no haya indicación de colonoscopia prequirúrgica debido a lesión obstructiva<sup>57</sup>.
- Lesiones T3, N0, M0 con alto riesgo de recurrencia sistémica o lesiones T4, N0, M0 la terapia adyuvante recomendada es capecitabina, 5-FU/leucovorina, FOLFOX o CapeOX además de los procedimientos de vigilancia indicados para lesiones T3, N0, M0<sup>57</sup>.
- Lesiones T1 a T3 con N1-2, M0 o lesiones T4, N1-2, M0 la terapia adyuvante recomendada es FOLFOX o CapeOX, capecitabina o 5-FU/leucovorina<sup>57</sup>.

Cuando el objetivo de la terapia adyuvante sea la resección de la lesión se realizará una revaloración cada 2 meses para determinar si las lesiones son resecables o continúan sin ser factibles a disección quirúrgica<sup>57</sup>.

En pacientes con terapia adyuvante se debe realizar un seguimiento que incluye:

- Examen físico e historia clínica cada 3 a 6 meses por 2 años, posteriormente cada 6 meses durante 5 años<sup>57</sup>.
- Determinación de antígeno carcinoembrionario cada 3 a 6 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses durante otros 5 años<sup>57</sup>.
- TC de tórax, abdomen y pelvis cada 6 a 12 meses durante 5 años<sup>57</sup>.
- Colonoscopia anual salvo en caso de intervención quirúrgica por obstrucción<sup>57</sup>.

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis en hígado y/o pulmón que pueden resecarse<sup>57</sup>:**

- Resección de las lesiones, colectomía y terapia adyuvante con FOLFOX/CapeOX.
- Previo a la cirugía se recomienda agregar terapia adyuvante por 2 a 3 meses con FOLFIRI, FOLFOX o CapeOX con o sin cetuximab.
- En pacientes post-operados de resección de colon se administrarán 2 a 3 meses de FOLFIRI, FOLFOX o CapeOX con o sin bevacizumab con la posterior resección de las lesiones metastásicas.

Vigilancia del estado clínico en todos los casos de metástasis a órganos secundarios cada 3 a 6 meses por 2 años, posteriormente cada 6 meses durante 5 años; Determinación de antígeno carcinoembrionario cada 3 a 6 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses por 5 años; TC de tórax, pelvis y abdomen cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada 6 a 12 meses por 5 años. Colonoscopia anual siempre y cuando no haya necesidades de realizar una debido a obstrucción<sup>57</sup>.

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis en hígado y/o pulmón que no pueden resecarse<sup>57</sup>:**

- FOLFIRI, FOLFOX o CapeOX con o sin bevacizumab o
- FOLFIRI, FOLFOX o CapeOX con o sin cetuximab o
- FOLFOXIRI con o sin bevacizumab.
- La colectomía será una opción si hay riesgo de obstrucción o sangrado importante.

Cuando las lesiones metastásicas son resecables posteriores a la terapia adyuvante, esta continuará en el perioperatorio durante 6 meses además vigilancia. Si dichas lesiones metastásicas continúan sin posibilidad de resección considerar QT <sup>57</sup>.

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis en abdomen y/o peritoneo de tipo no obstructivo:** Quimioterapia para enfermedad avanzada o metastásica <sup>57</sup>.

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis en abdomen y/o peritoneo de tipo obstructivo total o intermitente:** Colectomía, ostomía a derivación, bypass que evite la obstrucción o colocación de un stent; posteriormente se recomienda agregar quimioterapia para enfermedad avanzada o metastásica <sup>57</sup>.

**Tabla 9. Clasificación de fármacos citotóxicos de acuerdo a la fase del ciclo celular en la que interviene** <sup>54, 55</sup>.

Agente	Mecanismo de acción	Clasificación
<b>Agentes alquilantes</b>	Se unen a las dos cadenas de ADN mediante enlaces químicos con las bases de ácidos nucleicos impidiendo su separación necesaria para la división celular.	Mostazas nitrogenadas
		Alquisulfonatos
		Nitrosoureas
		Etileniminas y metil-melaminas
		Triazenos
<b>Antimetabolitos o análogos estructurales</b>	Inhiben enzimas necesarias para la replicación de ADN, también se unen a este o al RNA modificando la transcripción e impidiendo la replicación celular.	Análogos de ácido fólico
		Análogos de pirimidina
		Análogos de purina e inhibidores similares
<b>Productos naturales (alcaloides vegetales)</b>	Se fijan a proteínas microtubulares que intervienen en la división celular, específicamente durante la metafase evitando así la mitosis.	Alcaloides de vinca
		Epipodofilatixinas
		Antibióticos
		Enzimas
		Modificadores de respuesta biológica
<b>Hormonas y antagonistas</b>	Controlan la dependencia hormonal de algunos tumores.	Corticosteroides suprarrenales
		Progestágenos
		Antagonistas estrogénicos
		Antagonistas androgénicos
		Análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante)
<b>Agentes diversos</b>	El mecanismo de acción no se conoce del todo o bien no se ajustan a otra clasificación	Platinos complejos por coordinación
		Antracendiona
		Urea sustitutiva
		Derivados de metilhidrazina
		Supresor de corteza suprarrenal

**Manejo de enfermedad avanzada/metástasis en irresecable de otros sitios diferentes a los descritos anteriormente se recomiendan las 2 terapias intensivas<sup>57</sup>:**

<b>Abordaje</b>	<b>Terapia inicial</b>	<b>Terapia subsecuente etapa 1</b>	<b>Terapia subsecuente etapa 2</b>	<b>Terapia subsecuente etapa 3</b>
Abordaje 1	FOLFOX o CapeOX o FOLFOX + bevacizumab o CapeOX + bevacizumab	FOLFIRI o FOLFIRI + bevacizumab/zin- afibercept/ramucirumab o Irinotecan o Irinotecan + bevacizumab/zin- afibercept/ramucirumab o	Cetuximab o Panitumumab + Irinotecan *	Regorafenib o Trifluridina + tipiracil
		FOLFIRI + cetuximab/panitumumab/ o Cetuximab/panitumumab + irinotecan	Regorafenib o Trifluridina + Tipiracil	Regorafenib (si no hay administración previa) o Trifluridina + tipiracil (si no hay administración previa) o
Abordaje 2	FOLFOX + cetuximab o panitumumab	FOLFIRI o FOLFIRI + bevacizumab/zin- afibercept/ramucirumab o Irinotecan o Irinotecan + bevacizumab/zin- afibercept/ramucirumab	Regorafenib o Trifluridina + tipiracil	Trifluridina + tipiracil (si no hay administración previa) o Cuidados paliativos

\*Si el paciente no tolera la combinación considerar un solo agente

## CAPÍTULO VII ROL DE LA NUTRICIÓN EN NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

### IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN EL ESTADO NUTRICIO

#### ***ALTERACIÓN EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS***

Generalmente ocurre una disminución en el consumo de alimentos debido a alteraciones en sistema de melanocortina, dopamina y neuropéptido Y (NPY) y en el sistema de serotonina<sup>58</sup> ya que las señales periféricas y citocinas proinflamatorias producidas por el tumor alteran el equilibrio entre neurotransmisores estimulantes de apetito<sup>60</sup> induciendo anorexia<sup>59</sup> por su efecto sobre  $\alpha$ -MSH que a su vez estimula receptores MC3R y MC4R en neuronas del núcleo arcuato. También ocurre una disminución del NPY y así menor estimulación de hambre e hiprefagia<sup>59</sup>; hay igualmente una alteración en el *péptido relacionado con aguti* (AGRP) y en los neurotransmisores que inhiben el apetito (opiomelanocortina y factor relacionado con anfetamina-cocaína) lo que modifica el consumo de alimentos<sup>60</sup>.

En específico, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) produce una regulación negativa sobre las vías de síntesis y expresión de receptores para leptina a nivel hipotalámico y un efecto positivo en la síntesis de grelina; también se ha reportado disminución en la síntesis de producción gástrica de grelina<sup>61</sup>.

Por otra parte se cree que el aumento de serotonina con su efecto estimulante sobre las neuronas de melanocortinas podría acentuar la anorexia; estos cambios en conjunto potencian la disminución en el consumo de alimentos<sup>61</sup>. Otro aspecto que limita el consumo de alimentos son los cambios anatómicos en el sistema gastrointestinal o el desarrollo de deficiencia de zinc.

Así mismo los síntomas psicológicos como ansiedad y depresión ante el diagnóstico médico pueden favorecer la supresión del apetito<sup>62</sup>.

Otros síntomas que afectan directamente el consumo de alimentos son la presencia de náusea, anorexia (común en casos con metástasis), saciedad temprana, xerostomía, vómito, diarrea, estreñimiento, estomatitis, mucositis, disfagia, odinofagia, disgeucia y disosmia<sup>63</sup>.

#### ***ALTERACIÓN EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL***

La pérdida de peso involuntaria (disminución de tejido magro y tejido adiposo) es una característica muy particular de las neoplasias, puede presentarse en cualquier punto de la historia natural de la enfermedad con una prevalencia hasta del 70% teniendo mayor incidencia en aquellos con tumores sólidos, principalmente cáncer de estómago, colon y recto<sup>64</sup>, páncreas y en general de neoplasias gastro-esofágicas<sup>65</sup>.

El sitio del tumor gastrointestinal, la presencia de anorexia o fatiga evaluado por ECOG (Easter Cooperative Oncology Group performance status) son las variables con mayor correlación con la incidencia de pérdida de peso. En tanto que la edad del paciente, la severidad de los síntomas reportados (anorexia, fatiga), el tipo y frecuencia de la terapia médica<sup>66</sup> y el estadio de las neoplasias son variables que incrementan la severidad de la pérdida de peso<sup>64</sup>.

El 80% de los pacientes con neoplasias del tracto gastrointestinal superior presentan pérdida de peso significativa al momento del diagnóstico (-10% del peso habitual en 6 meses)<sup>63</sup> lo que representa un factor pronóstico y predictivo de los

desenlaces de esta población<sup>66</sup> al aumentar la morbilidad y mortalidad independientemente de la localización o estadio de la neoplasia o del grado de afectación de la funcionalidad ya que pacientes con el antecedente de pérdida de peso antes del inicio de la QT tuvieron una sobrevida media menor comparada con aquellos que tuvieron un peso previo estable<sup>65</sup>; también disminuye la calidad de vida, productividad y desempeño físico así como la tolerancia a la QT<sup>63</sup>.

**Los factores etiológicos involucrados con la pérdida de peso son:**

**Psicológicos:** fatiga y la depresión alteran de manera indirecta el consumo de alimentos<sup>64</sup>.

**Mecánicos:** obstrucción del tracto gastrointestinal que limita el consumo de alimentos<sup>65</sup>.

**Metabólicos:**

- Aumento de oxidación de ácidos grasos causado por el factor movilizador de lípidos<sup>65</sup>.
- Sobreactivación de lipasa sensible a hormonas<sup>65</sup>.
- Disminución de la sensibilidad a insulina y a sus efectos anabólicos y lipogénicos<sup>65</sup>.
- Aumento del gasto energético<sup>65</sup>.

**Mecanismos propios del tumor**

- Disminución en el consumo de alimentos<sup>65</sup>.
- Dolor<sup>64</sup>.
- Propensión de malabsorción o diarrea dependiendo del sitio del tumor<sup>64</sup>.
- Aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, lo que<sup>64</sup>:
  - Aumenta proteólisis y lipólisis.
  - Modifica el metabolismo energético iniciando una respuesta de fase aguda que aumenta los requerimientos de energía.
  - Actúa sobre el núcleo hipotalámico favoreciendo la anorexia
  - Aumenta el requerimiento de aminoácidos esenciales ocasionando el catabolismo del músculo estriado.
  - Genera retroalimentación positiva a vías y enzimas proteolíticas, principalmente la vía del proteosoma dependiente de ubiquitina.
  - Disminuye la síntesis proteica.

**Desnutrición asociada al cáncer.** La desnutrición es definida por la OMS como un índice de masa corporal menor a 18.5 kg/m<sup>2</sup>. En el contexto de enfermedades crónicas como el cáncer debemos considerar una visión más integral que considere el estado inflamatorio asociado a la patología de base<sup>59</sup>, por lo cual es importante visualizar a la desnutrición asociada al cáncer como el resultado de consumo inadecuado de macronutrientes favorecido por síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, anorexia, disfagia, obstrucción gastrointestinal, malestar físico, disgeusia), aumento en los requerimientos energéticos, alteración en la absorción y transporte de nutrientes (diarrea, malabsorción, alteración en la motilidad gastrointestinal) y por alteración en la utilización de nutrientes (potenciado por resistencia a la insulina, lipólisis, proteólisis) todo esto orquestado por un estado inflamatorio leve a moderado, hipercatabolismo y disminución de reservas corporales<sup>63, 69</sup>.

La prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasias gastrointestinales a nivel internacional muestra rangos de 22% hasta 62%<sup>70</sup> siendo más común en pacientes con de cáncer de esófago, gástrico o pancreático y menos frecuente en pacientes con CCR o HCC<sup>59</sup>.

La importancia de esta entidad clínica radica en el impacto negativo que tiene sobre la morbilidad, mortalidad y estancias hospitalarias prolongadas principalmente en

pacientes programados para cirugía<sup>70</sup>. En estudios observacionales se correlacionó el estado de desnutrición moderada o severa con neoplasias más severas (estado nutricional valorado con evaluación global subjetiva generada por el paciente, EGSgp). Cuando el análisis se corrigió por localización del tumor, las neoplasias del tubo digestivo se asociaron con peor estado nutricional y con pérdida de peso superior o igual al 5% en 6 meses, la mayoría de los casos con un estado nutricional mermado previo a la pérdida de peso. Así mismo se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y la severidad de la desnutrición<sup>71</sup>. El diagnóstico de desnutrición en el paciente oncológico se establece ante la presencia de 2 o más de los siguientes criterios<sup>72</sup>:

- Consumo insuficiente de alimentos.
- Pérdida de peso no intencional.
- Disminución de tejido adiposo subcutáneo.
- Disminución de masa libre de grasa.
- Acumulación localizada o generalizada de líquidos.
- Disminución de la fuerza de empuñadura evaluada por dinamometría.

**Caquexia.** Es un síndrome multifactorial asociado a una patología caracterizado por pérdida de tejido muscular o con o sin pérdida de tejido adiposo<sup>64</sup> que no puede ser tratada completamente con soporte nutricional y que eventualmente conduce a alteración en la funcionalidad<sup>73</sup>.

La caquexia ocurre en el contexto de un balance proteico y energético negativos originados por una disminución en el consumo de alimentos, actividad física limitada<sup>65</sup> y por alteraciones en vías metabólicas (proteólisis y lipólisis en tejido graso, magro y en órganos metabólicamente activos como hígado y corazón favoreciendo alteraciones en la función cardíaca y hepática)<sup>63</sup>. Estos cambios son originados por la liberación de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, interferón- $\gamma$ ) por parte de las células tumorales y de las células del sistema inmune como mecanismo de defensa ante el tumor<sup>63</sup>. Además el aumento concomitante de las concentraciones séricas de cortisol y glucagón aumentan el gasto energético<sup>63</sup>.

Las neoplasias gastrointestinales con mayor prevalencia de caquexia son las que afectan el tubo digestivo alto y el páncreas (hasta el 80% de los casos al momento del diagnóstico<sup>59</sup>) así como tumores de cabeza y cuello, siendo poco frecuente en pacientes con cáncer de colon. El estadio es una variable importante pues a mayor grado de diseminación del cáncer la caquexia y su baja respuesta a tratamiento es mayor<sup>58</sup>.

La importancia de este síndrome radica en que disminuye la tolerancia a la QT y RT: en pacientes con neoplasias gastrointestinales y antecedente de pérdida de peso previo al inicio del tratamiento se observó que esta variable se asoció a menor tiempo libre de enfermedad, menor calidad de vida y menor tasa de respuesta favorable al tratamiento. Específicamente con pacientes post-operados de resección de páncreas la caquexia se asoció a menor supervivencia<sup>65</sup>. Se ha propuesto que este síndrome consta de 3 etapas<sup>73</sup>:

- Pre-caquexia → Caracterizada por anorexia e intolerancia a la glucosa, puede ocurrir pérdida de peso  $\leq 5\%$ . La progresión depende del tipo de tumor, estadio, presencia de inflamación sistémica, bajo consumo de alimentos y baja respuesta a tratamiento<sup>73</sup>.
- Caquexia → Caracterizada por pérdida de peso  $> 5\%$  del peso habitual en 6 meses o IMC  $< 20$  en conjunto con pérdida de peso mayor al 2% o sarcopenia junto con pérdida de peso mayor a 2% sin mostrar evidencia de nula respuesta a tratamiento<sup>73</sup>.

- Caquexia refractaria → Es la presencia de catabolismo o falla de los mecanismos que revierten la pérdida de peso de manera adecuada. Los pacientes presentan baja aptitud física según los puntajes de la OMS además de tener una esperanza de vida menor a 3 meses<sup>73</sup>.

### ***EFECTO DE LA ENFERMEDAD EN EL GASTO ENERGÉTICO***

En un ensayo clínico controlado se evaluó el gasto energético en reposo (GER) de pacientes con tumores sólidos recién diagnosticados mediante calorimetría indirecta (CI) de circuito abierto; los pacientes se clasificaron por grupos (cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer esofágico y cáncer de pulmón de células grandes; el 81% eran pacientes con neoplasias gastrointestinales). El 46.7% de los sujetos con cáncer mostraba aumento del GER, 43.5% no mostraron ningún cambio en tanto que 9.8% presentó disminución del GER. Comparados con el grupo control, los pacientes con cáncer presentaban mayor gasto de energía total; Cuando el GER medido se corrigió por kg de masa libre de grasa (MLG) los pacientes mostraban una mayor proporción de GER/MLG comparada con los controles y mayor razón entre GER medido y GER estimado<sup>74</sup>.

Cuando se comparó el GER entre los subgrupos de pacientes no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, los subgrupos de cáncer de esófago, estómago, páncreas y pulmón mostraron una razón GER medido/MLG mayor y así mayor consumo de energía comparado con el grupo control, en tanto que los pacientes con cáncer de colon y recto no mostraron diferencias con el grupo control<sup>74</sup>. Cuando se comparó el GER con base a las diferentes estadíos de la enfermedad, solo aquellos en el estadio IV mostrando aumento en el GER medido, una mayor razón GER medido/MLG y GER medido/GER estimado; la presencia de metástasis hepática no modificó las variables<sup>74</sup>.

La pérdida de peso registrada en los 6 meses previos al diagnóstico fue una condición que se relacionó con aumento del GER medido por CI y una mayor razón GER medido/MLG situación que no se observó en aquellos pacientes sin antecedentes de pérdida de peso en los 6 meses previos al diagnóstico<sup>74</sup>.

### ***ALTERACIONES GASTROINTESTINALES QUE ALTERAN ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN***

Los cambios mecánicos y funcionales al tracto gastrointestinal son causados por la agudización o progresión de los daños del tumor sobre este, con lo que se exacerbarán las repercusiones al estado de nutrición del paciente. Los cambios deletéreos en el sistema digestivo más comunes que derivan en alteración en la función gastrointestinal son: ulceración, xerostomía, pérdida de piezas dentales, obstrucción intestinal, malabsorción, alteraciones en la motilidad, alteración quimiosensora, dolor refractario a tratamiento médico; en su conjunto tendrán efectos negativos en la capacidad digestiva<sup>75</sup> al obstruir el paso através del tracto o al disminuir el contacto entre el área con capacidad absorbiva y los nutrimentos (tabla 10)<sup>76</sup>.

La reducción en la función gastrointestinal puede ser severa de tal modo que la absorción de macronutrimentos, micronutrimentos, agua y electrolitos sea tan baja que no pueda cubrir las necesidades mínimas para mantener la salud por lo que requerirá necesariamente de soporte nutricional intravenoso (falla intestinal); si por el contrario estas alteraciones no son tan severas y el soporte nutricional parenteral no se requiere para cubrir las necesidades nutrimentales mínimas para mantener la salud se considera que hay un cuadro de deficiencia intestinal. Dependiendo de la localización del tumor, del

estadio del mismo así como los síntomas y severidad de los mismos puede ocurrir alguna de estas dos condiciones<sup>76</sup>.

**Tabla 10. Mecanismos fisiopatológicos que impactan en la función gastrointestinal del paciente oncológico<sup>76</sup>**

Mecanismo principal	Mecanismos co-existentes
Disminución del contacto entre el área absortiva y los líquidos y productos de digestión (fistulización)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración del ciclo entero-hepático.</li> <li>- Aumento en la pérdida de líquidos y electrolitos.</li> <li>- Restricción del aporte oral o enteral de nutrimentos.</li> <li>- Peristalsis alterada y aumento de los requerimientos metabólicos asociado a sepsis e inflamación</li> <li>- Alteración en la motilidad intestinal</li> </ul>
Dismotilidad intestinal	Malabsorción debido a sobrecrecimiento bacteriano. Aumento en las secreciones de líquidos y electrolitos.
Obstrucciones mecánicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento en la pérdidas intestinales de líquidos y electrolitos debido a síntomas asociados a la obstrucción (vómitos, drenajes gástricos o diarrea)</li> <li>- Aumento de pérdidas intestinales de líquidos y electrolitos asociado a vómitos y drenajes gástricos.</li> </ul>

Adaptado de: Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Burgos R et al; the Home artificial nutrition & chronic intestinal failure, Acute intestinal failure special interest group of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adult. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 171-180.

En lo que respecta a las obstrucciones intestinales son más comunes en pacientes en estadios terminales sobretodo en el caso de CCR con una incidencia del 10 a 28%; la incidencia general de la obstrucción intestinal maligna (OIM) en el paciente terminal es de 3 a 15%, de estos porcentajes hasta el 75% presentará otro cuadro de OIM. Esta entidad afecta la esperanza de vida y aumenta las complicaciones de la enfermedad al incrementarse y agravarse síntomas como disfagia, odinofagia, náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal<sup>77</sup>. Las obstrucciones pueden ser ocasionadas por compresiones intrínsecas o extrínsecas sobretodo en CCR, estómago, páncreas y aquellas con diseminación en peritoneo (carcinomatosis peritoneal); los tumores también pueden alterar la motilidad al invadir el plexo celíaco y generar constipación o íleo adinámico<sup>78</sup>.

La mayoría de las obstrucciones en el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, duodeno) son debidas a neoplasias y éstas no representan una emergencia médica; por otra parte la mayoría de las obstrucciones intestinales (80%) ocurren en el tracto gastrointestinal distal y son consideradas emergencias médicas<sup>79</sup>.

A nivel local ocurre dilatación, acumulación de secreciones y aire en el segmento proximal de la obstrucción desencadenando vómitos, ausencia de flatulencias y evacuaciones favoreciendo deshidratación, pérdida de potasio, hidrógeno y cloro por las pérdidas de contenido gástrico, alcalosis metabólica en el caso del vómito. Las complicaciones de la dilatación intestinal son disminución de la capacidad absortiva, aumento de la presión intraluminal favoreciendo isquemia, necrosis, perforación, peritonitis, sepsis y sobrecrecimiento bacteriano<sup>79</sup>.

La presencia de sangrado de tubo digestivo de manera aguda es otra de las complicaciones asociadas a neoplasias gastrointestinales que podría alterar la absorción y digestión de nutrimentos; puede originarse por la invasión tumoral a vasos mesentéricos o por una coagulación intravascular diseminada (asociada a cáncer de estómago y páncreas). En pacientes con HCC puede ocurrir ruptura espontánea de vasos por un tumor de grandes dimensiones, por hipertensión portal o por necrosis tumoral, generando hemoperitoneo y shock hemorrágico<sup>78</sup>.

Debido a estas complicaciones “evidentes” del tumor sobre la función gastrointestinal se debe considerar la localización del defecto (obstrucción o fístula) para determinar el grado en que estas impactarán en la capacidad de digestión y absorción; por lo cual es extremadamente necesario tener en cuenta los sitios específicos de absorción de los macronutrientes, micronutrientes y electrolitos necesarios para el equilibrio metabólico y homeostasis (ANEXO 4)<sup>79</sup>.

## ***ALTERACIONES DE VALORES DE LABORATORIO***

En el paciente oncológico puede aumentar la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR), lo que tiene una relación inversa con la pérdida de peso en esta población, específicamente en casos de neoplasias de esófago, estómago y en aquellas en estadios avanzados previo al inicio de QT; en tanto que en pacientes con CCR el aumento de PCR se ha correlacionado de manera inversa con disminución en la sobrevida<sup>80</sup>.

Los pacientes con neoplasias del sistema digestivo superior tienden a mostrar menores concentraciones de albúmina en comparación con los casos de cáncer de colon y recto (31% y 14% respectivamente,  $p < 0.05$ ); se ha observado una relación negativa entre niveles bajos de albúmina y estancias hospitalarias más largas, infiriendo que los pacientes con neoplasias del tracto digestivo superior sometidos a cirugía tienden a permanecer más tiempo hospitalizados en comparación con pacientes sometidos a cirugía curativa de colon y recto<sup>70</sup>.

En lo que respecta a aquellos pacientes con caquexia relacionada al cáncer suele observarse aumento en las concentraciones de triglicéridos<sup>81</sup>.

La hipercalcemia ocurre en 20 a 30% de los pacientes con tumores gastrointestinales, principalmente de esófago; esto es originado por metástasis osteolítica o por la producción tumoral de calcitriol o péptido relacionado con la hormona paratiroidea. El incremento solo ocasiona síntomas cuando alcanza concentraciones muy elevadas, puede haber fatiga, debilidad muscular, estupor, arritmias, anorexia, náuseas, vómito, íleo, constipación e incluso pancreatitis. Si esta condición se vuelve crónica puede desarrollarse insuficiencia renal por la acumulación de depósitos de calcio en el riñón<sup>78</sup>.

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética ocurre debido a retención de agua corporal inducida por la hormona antidiurética con una incidencia de 1 a 2% caracterizada por hiponatremia, hipoosmolaridad y aumento en la densidad urinaria; sin embargo en neoplasias gastrointestinales esta alteración es rara<sup>78</sup>.

## ***ALTERACIONES METABÓLICAS***

**Efecto Crabtree:** Es la modificación del cociente respiratorio celular, es decir, en las células tumorales aumenta la captación de glucosa pero, a diferencia de las células sin mutaciones, este se acompaña de la disminución en la captación y utilización de oxígeno. En su primera etapa ocurre un aumento del consumo de oxígeno el cual cae considerablemente en etapas subsecuentes<sup>82</sup>.

**Efecto Warburg (Reprogramación del metabolismo energético celular):** Fenómeno importante en las células tumorales que redirigen el metabolismo de los hidratos de carbono a “glucólisis aeróbica”, este cambio es 18 veces menos eficiente que el metabolismo energético habitual, lo que se compensa aumentando la expresión de GLUT1 en la membrana celular para asegurar una mayor concentración de sustrato; estas modificaciones se denominan efecto Warburg. Se cree que este viraje tan poco eficiente en el metabolismo ayuda a vincular los subproductos de la glucólisis a las rutas

metabólicas de biosíntesis de moléculas y organelos necesarios para el replicación celular<sup>32, 33</sup>. Estos cambios disminuyen la producción de piruvato y aumenta la producción de lactato.

Habría por tanto predominio máximo de glucólisis por sobre otras vías metabólicas<sup>83</sup> lo que podría obedecer a un mecanismo protector y adaptativo pues la producción de energía en la cadena respiratoria si bien es más eficiente también es cierto que produce especies reactivas de oxígeno (ROS) por lo que evitar usar estas enzimas produciría menos ROS, menor disfunción mitocondrial y menor apoptosis celular<sup>82</sup>.

Este viraje hacia la glucólisis es promovido por fosfoinositida-3-cinasa (PI3K), Akt, p53, la cinasa activadora de proteína AMP (AMPK), c-Myc y el factor inducible de hipoxia (HIF); varios de los genes que codifican estas proteínas se sobreexpresan en diversas neoplasias, incluso la sobreexpresión de muchos de estos genes se ha propuesto como factor pronóstico, tal es el caso del gen que codifica para HIF cuya sobreexpresión se considera mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, esofágico, CCR y en HCC, en tanto que una expresión baja de esos genes se asocian con mejor respuesta a la QT<sup>83</sup>.

Por otra parte se ha observado que los genes involucrados en la transcripción de GLUTs son regulados por HIF, c-Myc, PKM2 lo que da lugar a la sobreexpresión de estos transportadores en células de neoplasias de esófago, páncreas o colon y recto, tal es el caso de GLUT1, situación que no ocurre en tejidos sanos; de hecho la sobreexpresión de GLUT1 es un factor pronóstico negativo en cáncer de esófago, páncreas, HCC, gástrico, de vesícula y de CCR<sup>83</sup>.

La sobreexpresión de piruvato cinasa, mediada por la onco-proteína c-Myc, es otra alteración fenotípica que favorece el efecto Warburg, el cual es un factor pronóstico negativo en neoplasias gastrointestinales. Otro de los cambios metabólicos con impacto negativo en el pronóstico del paciente es la sobreexpresión de hexocinasas del ciclo de Krebs, sobre todo aquellas que están en la parte mitocondrial del ciclo, por ejemplo HK2<sup>83</sup>.

La cinasa de piruvato deshidrogenasa (PDK) regula a piruvato deshidrogenasa la cual vincula la glucólisis con el ciclo de Krebs, de tal forma que la fosforilación de este sustrato por PDK frena su paso hacia el ciclo de Krebs. En las neoplasias gastrointestinales se ha observado variación en la expresión de esta enzima, pues su isoforma PDK-1 tiende a disminuir en CCR en tanto que en cáncer gástrico su expresión aumenta. Otro fenotipo asociado a neoplasias gastrointestinales es la sobreexpresión de lactato deshidrogenasa, cataliza la reacción en doble sentido de lactato a piruvato, este es un fenotipo en detrimento del pronóstico del paciente<sup>83</sup>.

La activación de las vías PI3K/AKT ya sea por citocinas o al inhibir el gen PTEN como ya se mencionó también favorecen la expresión a nivel de membrana de los GLUTs, la sobreexpresión de las hexocinasas de la vía glucolítica y del ciclo de Krebs, y favorece la estabilidad de la membrana mitocondrial y ayuda al viraje del metabolismo<sup>82</sup>.

Además de las implicaciones de p53 en el ciclo celular, también regula la cadena de respiración y la glucólisis al evitar la sobreexpresión de enzimas glucolíticas; la mutación de p53 genera la pérdida de regulación sobre puntos de control lo que ocasiona una dependencia hacia la glucólisis<sup>82</sup>.

Estas alteraciones en el metabolismo intermedio generan una mayor producción de ácido láctico lo que disminuye el pH citosólico y con ello se inhiben enzimas oxidativas favoreciendo el cambio a un metabolismo glucolítico anaeróbico que es menos eficiente en la producción de energía; a la par de estos cambios se desarrolla disfunción mitocondrial. Se estima que en células cancerígenas aproximadamente el 50% de la energía es producida por la ruta glucolítica en el citosol esto incluso en concentraciones adecuadas de oxígeno<sup>82</sup>.

**Estado pro-inflamatorio de lesiones pre-malignas y malignas:** La progresión del cáncer se caracteriza por aumento en la producción y actividad de citocinas pro-inflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e interferón- $\gamma$  a la par de disminución de citocinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-2, IL-15, este desbalance afecta el metabolismo intermedio principalmente de músculo, hígado y tejido adiposo.

Esta respuesta inflamatoria, lejos de ser una respuesta antitumoral, es un mecanismo que favorece el crecimiento y progresión de la neoplasia al proveer a las células tumorales de factores de crecimiento, moléculas anti-apoptóticas elementos angiogénicos, proteasas de la matriz extracelular y señales que activan a EMT. Además el proceso inflamatorio *per se* libera especies reactivas del oxígeno con efecto oncogénico en células adyacentes<sup>32, 33</sup>.

**Modificación del gasto energético basal y total:** Los cambios en el gasto energético basal están ligados al tipo de neoplasia pues se ha observado disminución, incremento e incluso un gasto energético basal sin cambios en los pacientes con cáncer. Sin embargo el gasto energético total muestra una tendencia a la baja debido a la disminución en el nivel de actividad física la cual funge como un mecanismo compensatorio que intenta ahorrar energía y así evitar mayor depleción muscular y pérdida de peso; en tanto que el menor nivel de actividad física favorece a su vez la depleción muscular convirtiendo esta situación en un círculo vicioso<sup>64</sup>.

**Impacto de la enfermedad en el metabolismo intermedio:** La proliferación de células neoplásicas genera alteraciones metabólicas como intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, aumento de lipólisis, aumento del catabolismo proteico y disminución en la síntesis de proteína, estas modificaciones tendrán un impacto en la supervivencia y proliferación acelerada de las células cancerígenas<sup>63</sup>. En el estudio de Cao et al los pacientes con cáncer recién diagnosticado presentaban una mayor oxidación de lípidos y menor oxidación de hidratos de carbono que el grupo control<sup>74</sup>. Estos cambios obedecen a una intrincada red de interacciones entre diversos genes, vías metabólicas y metabolitos como citocinas proinflamatorias, moléculas pleiotrópicas con efectos anti-anabólicos, catabólicos, anorexigénicos y pirógenos como el interferón- $\alpha$  que estimula la vía de ubiquitin-proteosoma (vía catabólica) e interrumpe la vía mTOR (vía que interviene en el anabolismo).

La alteración en el metabolismo proteico es central en esta población pero también se presentan alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos (tabla 11)<sup>58</sup>. En el caso de los lípidos su oxidación disminuye a la par de un aumento en la síntesis de novo independientemente de su concentración sérica ya sea por el aumento en la síntesis de citrato o aumento en la recaptación de acetato para asegurar los sustratos necesarios para la lipogénesis. Esto se ve acompañado de aumento en la expresión de enzimas lipogénicas como sintetasa de ácidos grasos, ATP-citrato liasa y  $\alpha$ -carboxilasa de acetil CoA, estas enzimas unen las vías de hidratos de carbono como sustratos de las vías lipolíticas. Estos cambios en el metabolismo son propiciados por la activación de las vías PI3K/AKT (tabla 12)<sup>82</sup>. La vía de las pentosas presenta aumento en su actividad, esto podría ser un mecanismo protector pues esta vía aumenta la concentración de NADPH lo que a su vez incrementa la concentración de glutatión reducido que protegerá al tumor de las especies reactivas del oxígeno (tabla 13)<sup>82</sup>.

**Aumento de los requerimientos de glutamina:** En las células cancerosas la glutamina se convierte en un aminoácido esencial debido a que su captación celular aumenta convirtiéndose en sustrato para reacciones de lipogénesis y síntesis de ácidos nucleicos que aseguran la proliferación celular acelerada típica del cáncer<sup>82</sup>.

**Tabla 11. Cambios en el metabolismo intermedio de proteínas<sup>58</sup>**

Balance proteico negativo	Citocinas pro-inflamatorias que fungen como estímulos catabólicos.
Aumento en el recambio y catabolismo proteico	Principalmente en músculo esquelético, se convierte en la principal fuente de aminoácidos gluconeogénicos.
Anabolismo disminuido	Mecanismo que explica el desarrollo de caquexia asociado a cáncer.
Disminución de tejido libre de grasa	Una de sus consecuencias es la disminución en la calidad de vida y decremento en el pronóstico.
Cambio en las proteínas hepáticas sintetizadas	Aumenta la síntesis de proteínas de fase aguda y disminución de síntesis de proteínas de fase negativa (albúmina).

**Tabla 12. Cambios en el metabolismo intermedio lípidos<sup>58</sup>**

Aumento de lipólisis	Aumento en utilización de lípidos endógenos y exógenos
Hipertrigliceridemia	Se desconoce la fisiopatología de este fenómeno.
Disminución en concentración sérica de colesterol	Marcador de desnutrición, su concentración y los factores de riesgo actúan como epidemiología reversa: a menor concentración de colesterol aumenta el riesgo cardiovascular

**Tabla 13. Cambios en el metabolismo intermedio hidratos de carbono<sup>58</sup>**

Alteración en la tolerancia a la glucosa	Causado por resistencia a la insulina
Resistencia a la insulina	Resultado del estado proinflamatorio
Aumento de la utilización de glucosa	Característico de las células cancerosas a pesar de que su metabolismo es principalmente anaeróbico, efecto Warburg
Aumento de gluconeogénesis	Falta de regulación en vías gluconeogénicas, con aminoácidos del músculo esquelético como principal sustrato; el aporte de glucosa no inhibe dichas vías.
Aumento en glucolisis	Principalmente anaeróbico
Aumento en glucogenólisis	

## **ALTERACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA**

La calidad de vida es la percepción de los objetivos, expectativas, intereses e ideas, satisfacción y felicidad dependiendo de los valores y entorno cultural de cada persona y se ve influenciada por la aptitud física, el bienestar social y psicológico. En estas tres esferas intervienen muchas variables que son propensas a ser afectadas por el cáncer: el diagnóstico de cáncer genera ansiedad y depresión con un impacto directo en la calidad de vida de la persona sobre todo si el paciente es del género femenino, soltera, viuda o divorciada, si considera su enfermedad incurable, si hay metástasis y en específico en pacientes con cáncer de estómago. Diversos autores han apuntado que la edad del paciente no tiene efecto sobre la calidad de vida<sup>65</sup>.

Las consecuencias físicas del cáncer como la pérdida de peso hacen de la enfermedad “algo visible” que es percibido por el paciente y su entorno social como un síntoma terminal, toda esta cadena de cogniciones en torno al curso natural del cáncer genera estrés y así disminución de la calidad de vida<sup>65</sup>. El cambio en el aspecto corporal podría mermar la autoestima, las relaciones interpersonales, la espiritualidad, las actividades físicas y las relaciones e interacciones interpersonales.

La actividad física, determinante de la calidad de vida, también se ve afectada pues a menor movilidad e independencia por los síntomas y complicaciones del cáncer disminuyen el acceso a alimentos y se debilitan las redes de apoyo del paciente<sup>65</sup>.

## IMPACTO DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN EL ESTADO NUTRICIO

### *ALTERACIÓN EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS*

**Síntomas con impacto nutricional.** Los síntomas con impacto nutricional (SIN) son aquellos que merman el consumo de alimentos y por tanto el estado nutricional de los pacientes; estos son originados tanto por la neoplasia pero principalmente por el tratamiento médico. Los SIN comprenden: alteraciones en la percepción del sabor, del olor, mucositis, náusea, constipación, dolor, xerostomía, entre otros los cuales son predictores en la reducción del consumo de alimentos mostrando correlación con alteración del estado nutricional en pacientes en QT<sup>86, 87</sup>.

Los SIN tienen diversas prevalencias dependiendo del tumor y del tratamiento médico. Además los pacientes suelen experimentar más de un SIN con afecto directo en el consumo de energía y/o macronutrientes y micronutrientes<sup>88</sup>. Por ejemplo en un estudio observacional en pacientes en cuidados paliativos (18% con neoplasias gastrointestinales) los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron: anorexia, saciedad temprana, boca seca y constipación, sobretodo en pacientes con caquexia. La presencia de estos síntomas tuvo una correlación significativa con la pérdida de peso ( $r=0.8$ )<sup>89</sup>. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores quienes observaron mayor pérdida de peso en presencia de náusea, vómito y anorexia<sup>90</sup>.

**Náusea y vómito.** La náusea y vómito secundarios a QT disminuyen el apetito, el consumo de alimentos y merman la calidad de vida. Estudios observacionales han reportado una mayor incidencia y severidad de náuseas (72%) en comparación con vómitos (9.1%) en este contexto; las náuseas en específico tienden a aumentar conforme avanza el tratamiento citotóxico lo que correlaciona con una marcada disminución en el peso e IMC posterior a QT, generando un impacto significativo en el estado nutricional del paciente<sup>91</sup>. En un estudio realizado a mujeres en QT se evidenció que el consumo varía a lo largo de los ciclos de QT siendo menor en el día de la QT con tendencia a aumentar el día después del ciclo teniendo un máximo consumo a los 3 días después del ciclo, esta tendencia aplicó para las grasas, hidratos de carbono y proteínas. Las causas reportadas en la fluctuación del consumo de alimentos fueron la aparición y/o exacerbación de SIN<sup>92</sup>.

**Alteración en percepción de sabores y olores.** Esta alteración es reportada hasta en 68% de los pacientes en QT (disminución, pérdida total o percepción de sabor metálico al consumir alimentos) lo que disminuirá el consumo de alimentos e incluso favorecerá el desarrollo de aversiones alimentarias. En pacientes tratados con RT se ha reportado aumento de la capacidad de percibir sabores (dulces, amargos, salados); en aquellos en tratamiento con QT la sensibilidad para percibir sabores básicos disminuye sin importar el tipo de tumor o la modalidad de QT. La percepción del sabor amargo es la que muestra mayor variabilidad en los diferentes escenarios evaluados de tal modo que se ha observado que en pacientes con alteración en el umbral de percepción o en la sensibilidad para este sabor son aquellos que presentan menor consumo de alimentos y mayor pérdida de peso<sup>93</sup>.

Cuando el tratamiento con RT implica una dosis de 60 Gy a zonas cercanas a órganos y tejidos sensoriales, el 90% de los pacientes pierden la sensibilidad para percibir sabores (ageusia), estos cambios sensitivos revierten hasta 12 meses después de terminado el tratamiento con RT<sup>93</sup>. La QT también afectan la percepción de los sabores originando que el paciente perciba sabores desagradables (disgeusia) principalmente expresados como "sabor metálico, amargo o resabio" acentuando los reflejos nauseosos o desagradables.

La disgeusia de sabor metálico se ha reportado hasta en 32% de pacientes con cáncer CCR o estómago en QT. Los citoquímicos relacionados con estas alteraciones son ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo, metrotexate y cisplatino principalmente al consumir carne roja. La alteración en la percepción de olores asociado a RT y QT es menos común, las principales alteraciones al respecto son parosmias, y disosmias<sup>93</sup>.

Tanto las alteraciones de sabor y olor potencian otro fenómeno asociado al tratamiento médico es la aversión a alimentos, que llega a presentarse del 30 a 55% de los pacientes en RT o QT, lo que se ha relacionado con disminución en la diversidad y/o cantidad de alimentos consumidos, principalmente alimentos con alto contenido de proteínas (carne roja), vegetales, bebidas con cafeína, chocolate y alimentos con alto contenido de grasa<sup>93</sup>.

**SIN en el contexto del tratamiento quirúrgico.** El tratamiento quirúrgico en el cáncer de esófago se asocia a pérdida del apetito, diarrea, disnea, constipación, náusea, vómitos, disfagia, dificultad para comer, dolor y reflujo esofágico hasta por 3 o 5 años después de la cirugía. En el caso de tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de estómago se desarrolla disfagia, dolor, náusea, vómito, reflujo y restricciones alimentarias hasta 12 meses después de la cirugía en 20 a 30% de los pacientes. Dependiendo del tipo de resección (total, parcial o distal) se pueden presentar diversas complicaciones como síndrome de dumping, síndrome de estasis de Y-de-Roux o reflujo biliar que tienen un impacto directo en el consumo de alimentos<sup>94</sup>.

**SIN en el contexto del tratamiento con radioterapia.** Las principales complicaciones asociadas a RT en zonas torácicas, abdominales o pélvicas son diarrea, náuseas en el periodo agudo e incluso úlceras u obstrucciones en el periodo tardío. La esofagitis, por ejemplo, se desarrolla en 14 a 49% de los pacientes sometidos a radioquimioterapia, igualmente hay presencia de mucositis, ulceración, disfagia, odinofagia en el periodo agudo posterior a la RT; las complicaciones tardías (6 meses posteriores) son disfagia debido a fibrosis y pseudo-obstrucción del esófago; el hiperfraccionamiento de la dosis de RT suele causar cuadros más frecuentes y severos de esofagitis<sup>95</sup>.

## ***ALTERACIÓN EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL***

La desnutrición es una complicación común de la QT, RT y cirugía<sup>63</sup>. Teniendo como primer indicador el cambio de peso se han reportado pérdida de -3.4% de peso en pacientes con tumores gástricos durante tratamiento con RT; los pacientes con HCC son más propensos a perder peso en tanto que pacientes con CCR pueden presentar ganancia de peso (+2.2%)<sup>96</sup>. En estudios observacionales se han reportado que hasta el 62% de los pacientes pierden peso de manera significativa después de QT neoadyuvante<sup>97</sup>.

Si bien el cambio de peso es un indicador importante en estos pacientes, también es importante considerar los cambios en la composición corporal. Son varios estudios que ha evidenciado pérdida de masa libre de grasa (MLG) asociado a QT neoadyuvante: Cooper y cols. analizaron un grupo de pacientes con cáncer gastroesofágico (sujetos con sobrepeso, obesidad o normopeso) con una prevalencia de sarcopenia inicial de 55%; posterior a QT neoadyuvante el número de pacientes con sarcopenia aumentó a 59% además de presentar disminución de reservas de tejido adiposo visceral y subcutáneo<sup>97</sup>; En pacientes con cáncer de esófago se ha documentado incremento en la prevalencia de sarcopenia de +17% e incluso de +21.3% después QT<sup>98, 99</sup>.

Además hay disminución (-5.5%) de índice músculo esquelético posterior a QT adyuvante en pacientes con cáncer de páncreas y CCR<sup>98</sup>, estos cambios suelen ocurrir en periodos de tan solo 9 días<sup>100</sup>. En pacientes con cáncer esofágico se ha documentado pérdida de  $-2.9 \pm 4.7$  kg de MLG y  $-1.3 \pm 3.2$  kg de masa grasa ( $p < 0.0001$ )<sup>99</sup>. Los citotóxicos con efecto directo sobre la MLG son gemcitabina, cisplatino<sup>98</sup> y sorafenib el cual causa la pérdida de -8% MLG en 12 meses<sup>65</sup>. Hasta el momento estos cambios no han mostrado efecto en mortalidad o en desenlaces del tratamiento médico<sup>97, 99</sup>.

La terapia médica también supone cambios en el tejido graso subcutáneo (TGSC) y en el tejido graso visceral (TGV) incluso previo a la pérdida de MLG, con una velocidad de cambio más rápida, favorecidos tal vez por la coexistencia de diabetes mellitus y anemia. En pacientes con cáncer de páncreas y antecedente de cirugía o QT se documentó pérdida de ambos depósitos grasos, la pérdida de TGV tuvo un impacto directo en la sobrevida a diferencia de lo observado con los cambios en MLG<sup>101</sup>. Incluso la pérdida de tejido adiposo asociado a tratamiento quirúrgico se mantuvo hasta por 6 meses, periodo en el cual se documentó mejoría del valores de MLG<sup>102</sup>.

En pacientes con cáncer gástrico programados para cirugía (laparoscópica, gastrectomía distal o gastrectomía total) quienes previo a la cirugía tenían una media de IMC de  $22.5 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>, mostraron en los primeros 14 días post-quirúrgicos pérdida de MLG sin cambios en el tejido adiposo; la pérdida de peso fue menor en el grupo de gastrectomía laparoscópica. Seis meses posteriores a la cirugía, se observó ganancia de peso en el grupo de gastrectomía laparoscópica y en gastrectomía distal. En tanto que los pacientes sometidos a gastrectomía total mostraron disminución en los valores de tejido graso y MLG<sup>103</sup>.

En una muestra de pacientes con cáncer de estómago, colon o recto el 50% tenía antecedente de pérdida de peso, el 12% recibió QT o RT previo a la cirugía. Posterior a la intervención quirúrgica presentaron pérdida de peso; la proporción de pacientes clasificados como severamente desnutridos (evaluada por Evaluación Global Subjetiva generada por el paciente) aumento de 2.3% a 26.2% ( $p < 0.0001$ ), este cambio se observó principalmente en pacientes con cáncer de estómago. Los factores relacionados con afectación del estado nutricio posterior a la cirugía fueron el género masculino, edad  $> 60$  años, cáncer de estómago (no así cáncer de colon o recto), cirugía abierta, desnutrición severa previo a la cirugía y el antecedente de pérdida de peso<sup>104</sup>.

En un estudio prospectivo observacional se evaluó el estado de nutrición de pacientes con diagnóstico de HCC mediante bioimpedancia (BIA): la masa celular corporal (MCC) tendía a ser menor conforme aumentaba la edad de los pacientes, el mismo fenómeno ocurría en los casos con tumores más avanzados (clasificación C o D del sistema BCLC). Además se observó que el ángulo de fase correlacionó con la sobrevida de los pacientes ya que aquellos con un ángulo de fase de hasta 4.8 mostraron una sobrevida de 298 días (95% IC, 22-367) en tanto que los pacientes que excedían el ángulo de fase de 4.8 tuvieron una sobrevida de 399 días (95% IC, 351-446); la MCC no correlacionó con la sobrevida de manera estadísticamente significativa.

También se ha observado que los pacientes con alteración del estado de nutrición tendrán un peor desenlace tras procedimientos quirúrgicos como de resección hepática o durante el tratamiento paliativo<sup>105</sup>.

## ***ALTERACIONES GASTROINTESTINALES QUE ALTERAN ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN***

La diversidad de intervenciones y abordajes terapéuticos disponibles para el tratamiento tumores gastrointestinales es amplia como amplia es la cantidad de complicaciones asociadas a los mismos, por ejemplo complicaciones mecánicas en el

caso de los abordajes quirúrgicos, complicaciones infecciosas, complicaciones a raíz de la destrucción de células normales como efecto colateral del tratamiento de QT y RT siendo más propensas las líneas celulares que tienen una división constante y rápida como las células de recubrimiento del tracto digestivo. La severidad de las complicaciones dependerá del tipo de citotóxico, de la vía de administración, de la modalidad terapéutica, del sitio y extensión de la intervención quirúrgica e incluso de características propias del individuo como la edad (Tabla 14)<sup>106</sup>. En su conjunto, estos síntomas deterioran el estado nutricional al modificar la utilización de alimentos y nutrientes<sup>107</sup>.

**Tabla 14. Complicaciones asociadas a las diferentes modalidades de terapia oncológica**<sup>56, 108, 109</sup>.

Anorexia	Gastritis por radiación (ocasiona náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, úlceras refractarias, obstrucción antral, fístula o perforación).
Colitis neutropénica	Hernia interna post-gastrectomía
Constipación	Íleo
Diarrea	Invaginación de yeyuno post-gastrectomía
Disfagia	Mucositis
Dispepsia	Náusea y vómito asociado a quimioterapia
Dolor	Obstrucción entérica
Enteritis por radiación	Odinofagia
Enterocolitis hemorrágica	Pancreatitis aguda
Esofagitis por radiación	Perforación entérica
Estasis gástrica	Sangrado entérico
Estenosis anal	Sepsis
Estenosis esofágica	Síndrome de asa aferente y eferente
Estenosis post-gastrectomía	Síndrome de Dumping.
Estomatitis	Síndrome de estasis Roux
Fatiga	Síndrome de lisis tumoral
Fístulas	Toxicidad anal
Fuga post-gastrectomía (puede haber inestabilidad hemodinámica y sepsis)	Úlceras, principalmente esofágicas
Gastritis alcalina	
Gingivitis	
Glositis	

### ALTERACIONES EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Un estudio prospectivo observacional en población con neoplasias gastrointestinales mostró que las mayores complicaciones posquirúrgicas fueron dehiscencia de herida (11%), íleo (10%), infección de la herida quirúrgica (8%), sepsis (6%), infección de vías urinarias (6%), neumonía (5%); 3% requirió de soporte vital<sup>70</sup>.

La resección pancreática y gástrica favorece la deficiencia de enzimas, alteración endocrina (hiperglucemia) y exocrina del páncreas, diarreas malabsortivas, esteatorrea generando menor digestión y absorción de nutrientes y así desnutrición<sup>59</sup>.

Posterior a gastrectomía hay alteración en la absorción de calcio y vitamina D lo que puede conllevar al desarrollo de osteopenia u osteoporosis. Además suele presentarse un síndrome de malabsorción debido al tránsito intestinal acelerado del bolo alimenticio a través del yeyuno, potenciado por el sobrecrecimiento bacteriano. Esta condición suele disminuir meses después de la cirugía<sup>59</sup>.

**Alteraciones post-gastrectomía:** Dependen de la porción resecada (gastrectomía parcial proximal, distal o total) y del tipo de reconstrucción que se realice (Billroth I, Billroth II, Y-de-Roux o esofagoyeyunostomía)<sup>109</sup>.

- Complicaciones agudas: Dolor epigástrico, náusea, vómito, saciedad temprana, distensión, diarrea y pérdida de peso ocasionados posiblemente por un cuadro de abdomen agudo (consecuencia de fuga en anastomosis) desencadenando peritonitis, fiebre, taquicardia, o hipotensión<sup>109</sup>.
- Obstrucción: Ocasionado por el síndrome de asa aferente o eferente, hernia interna, engrosamiento de anastomosis o invaginación intestinal ocasionando náuseas y vómitos<sup>109</sup>.
- Fuga: Cualquier anastomosis o sutura es propensa a dehiscencia y fuga, lo que el riesgo es mayor en los días 7 a 10 post-quirúrgicos. Se debe de sospechar de fuga cuando el paciente desarrolle fiebre, taquicardia y/o hipotensión, dolor abdominal y abdomen agudo<sup>109</sup>.
- Estenosis: Sobretudo en reconstrucción Billroth II ya que favorece la cicatrización en la gastroyeyunostomía obstruyendo el tránsito gástrico; la sintomatología abarca distensión crónica o intermitente y vómito no biliar.<sup>109</sup>
- Invaginación yeyunal: Principalmente en reconstrucción Billroth II al favorecer la obstrucción del estómago distal y distensión del yeyuno proximal en forma de un remolino ocasionando vómito sanguinolento<sup>109</sup>.
- Hernia interna: Asociado a la reconstrucción de Billroth II o a la gastrectomía con Y-de-Roux lo que genera obstrucción. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal agudo con o sin distensión abdominal y vómito. El diagnóstico se realiza por TC<sup>109</sup>.
- Síndrome de asa aferente y eferente: Común en reconstrucciones tipo Billroth II con gastroyeyunostomía desencadenado por obstrucción mecánica por vólvulo de las 2 asas intestinales, por estrechamiento de la anastomosis, por adherencias o por ulceración de la anastomosis. El asa aferente es la sección proximal a la anastomosis gastroduodenal, el síndrome aferente causa vómito y dolor epigástrico agudo y severo. El síndrome de asa eferente crónica afecta el segmento distal del yeyuno tomando como referencia la gastroduodenostomía que drena las secreciones intestinales; se caracteriza por dolor epigástrico y vómito en proyectil de características biliares, el vómito ayuda a disminuir el dolor por algunos días<sup>109</sup>.

**Alteración crónica de la motilidad**<sup>110</sup>:

- Estasis gástrica (gastroparesia): Alteración del vaciamiento gástrico debido a atonía post-quirúrgica o por un remanente gástrico muy pequeño. El cuadro clínico consiste en saciedad temprana, vómito de alimentos poco digeridos, dolor abdominal y pérdida de peso<sup>109</sup>.
- Gastritis alcalina: Ocasionada por la entrada de bilis al remanente del estómago debido a remoción o alteración del esfínter pilórico, los síntomas son ardor epigástrico y náusea persistente que incrementa con las comidas<sup>110</sup>.
- Síndrome de estasis Roux: La reconstrucción en Y-de-Roux- (empleada en gastrectomías  $\geq 70\%$ ) genera una alteración de la motilidad en el asa Roux con movimientos peristálticos hacia el estómago<sup>109</sup>.
- Síndrome de Dumping: Ocurre en 20% de pacientes en quienes se reseca o reconstruye el esfínter pilórico, caracterizado por vaciamiento gástrico rápido de quimo hiperosmolar compuesto principalmente de hidratos de carbono que al llegar al intestino favorece la retención de fluidos y liberación de hormonas

vasoactivas como el péptido intestinal vasoactivo o serotonina. El cuadro clínico se divide en<sup>109</sup>:

Cuadro clínico temprano: ocurre en los primeros 15 a 30 minutos posprandiales, hay malestar, náuseas, vómito, calambres, diarrea y síntomas vasomotores como diaforesis, palpitaciones y enrojecimiento<sup>109</sup>.

Cuadro clínico tardío: Es similar al cuadro temprano, pero se presenta horas después de la comida ocasionado por un pico en la secreción de insulina seguido de hipoglucemia<sup>109</sup>.

El diagnóstico se realiza con base en la clínica apoyándose en monitorización de glucosa, series gastrointestinales o estudios de vaciamiento gástrico<sup>109</sup>.

**Alteraciones post- resecciones intestinales:** Pueden desencadenar cuadros de malabsorción de nutrimentos dependiendo de la ubicación y extensión del segmento resecado<sup>59</sup>, en el caso del paciente con CCR hay cuadros de diarrea crónica hasta en 50% de los pacientes principalmente en pacientes con cáncer de recto, las principales complicaciones con impacto al estado nutricional son<sup>94</sup>:

- **Obstrucción:** Ocurre cerca o en la anastomosis, el cuadro se caracteriza por náuseas, vómito, saciedad temprana y/o dolor epigástrico e incluso intolerancia a la vía oral. El diagnóstico se realiza mediante endoscopia o técnicas radiológicas.
- **Tránsito intestinal lento:** Se caracteriza por náusea, vómito (biliar o no biliar), dolor epigástrico<sup>94</sup>, inflamación, saciedad temprana y pérdida de peso<sup>109</sup>.

**Complicaciones secundarias a resección colónica:** Alteración en la absorción de fluidos fiebre, íleo prolongado, infección de la herida quirúrgica, fuga en el sitio de anastomosis, abscesos intra-abdominales, cambios temporales en la consistencia y frecuencia de las evacuaciones los cuales disminuirán conforme el colon remanente se adapte regresando a un patrón intestinal habitual; también pueden presentarse fístulas entéricas, hemorragia u obstrucción colónica en el periodo post-quirúrgico. No hay diferencias respecto al tipo e incidencia de las complicaciones al comparar la hemicolectomía derecha contra hemicolectomía izquierda<sup>110</sup>.

## EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Los efectos de la RT dependerán de las zonas afectadas por los haces del tratamiento (Tabla 15)<sup>96</sup>. La radiación de la zona pélvica ocasiona enteritis por radiación o enfermedad pélvica por radiación caracterizada por atrofia de la mucosa y microvellosidades principalmente del intestino delgado, disfunción epitelial hasta en 20% de pacientes radiados con al menos 45 Gy.

La toxicidad aguda ocurre durante el primer mes post-RT<sup>96</sup> causada por disminución y acortamiento de las vellosidades intestinales, inflamación intestinal, edema, disminución del área absorptiva intestinal, infiltración leucocitaria, formación de abscesos en las criptas y úlceras. Posteriormente hay vasculitis oclusiva, obliteración, isquemia intestinal e incluso formación de telangiectasias con lo cual aumenta el riesgo de sangrado; hay daño a los vasos linfáticos favoreciendo desarrollo de edema e inflamación<sup>111</sup>. Todo el cuadro clínico desencadenará malabsorción de nutrimentos (grasas, hidratos de carbono, proteínas, cobalamina, agua y electrolitos), menor absorción de sales biliares así como intolerancia a la lactosa favoreciendo sobrecrecimiento y fermentación bacteriana, en conjunto estas alteraciones ocasionarán aumento del tránsito intestinal, diarrea, flatulencias y distensión abdominal así como mayor permeabilidad intestinal, sangrado y dolor e incluso e insuficiencia pancreática exócrina<sup>87, 111</sup>.

Cuando las complicaciones ocurren después de 3 meses (media de 6 meses) de terminar la RT o incluso años después se denomina toxicidad tardía, son el resultado de cambios incluso irreversibles en el tejido irradiado<sup>96</sup> generando isquemia, necrosis y fibrosis. La QT adyuvante o tratamiento quirúrgico suelen agravar este cuadro<sup>95</sup> causando atrofia de la mucosa, hiperplasia glandular, engrosamiento fibrosis la pared intestinal, estenosis y reducción del lumen intestinal; también se pueden formar úlceras lo que aumenta el riesgo de perforación intestinal, fistulización o formación de abscesos<sup>108</sup>. El colon es aún más susceptible a los daños por RT ocasionando un cuadro de pancolitis similar a la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>108</sup>.

Los factores que aumentan el riesgo de enteritis son incremento de la dosis de radiación, hiperfraccionamiento de la RT, QT adyuvante, terapias prolongadas y con mayor proporción de intestino irradiado<sup>108</sup>. Las características individuales que aumentan el riesgo de enteritis son condiciones que limiten la motilidad intestinal (mujeres, adultos mayores, pacientes delgados, o con antecedentes de cirugías abdominales o pélvicas, endometriosis o enfermedad inflamatoria pélvica) al aumentar la radiación a determinados segmentos intestinales; enfermedades que favorecen la vasculitis, obliteración o isquemia también aumentan el riesgo de desarrollo de enteritis, tal es el caso de diabetes mellitus, hipertensión arterial o aterosclerosis; pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso o poliomiositis tienen menor tolerancia a la irradiación. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan mayor riesgo de enteritis<sup>108</sup>.

**Tabla 15. Zonas de radiación y sus efectos secundarios<sup>112</sup>.**

Cabeza y cuello	Fatiga	Cambios en piel	Disfagia
	Cambios en cavidad oral	Disgeusia	Hipotiroidismo
Pelvis	Diarrea	Náusea y vómito	Alteración de libido y fertilidad
	Fatiga	Cambios en piel	Cambios en vejiga
	Caída de cabello		
Recto	Diarrea	Caída de cabello	Alteración de libido
	Fatiga	Cambios en la piel	Cambios en vejiga
Estómago y abdomen	Diarrea	Caída de cabello	Cambios en la piel
	Fatiga	Náusea y vómito	Cambios en vejiga

Esofagitis por radiación: Los eventos agudos ocurren por daño del epitelio y adelgazamiento de la mucosa esofágica, el cual revierte aproximadamente a las 3 semanas de terminado el tratamiento; la toxicidad crónica es el resultado de la inflamación y cicatrización en las capas musculares del esófago. La magnitud del daño dependerá de la dosis de radiación, la técnica de administración y si se agrega QT. La dosis elevadas de RT favorecen la toxicidad tardía y el hiperfraccionamiento favorece toxicidad aguda. Las enfermedades previas como erosión gastroesofágica o enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden exacerbar a toxicidad<sup>108</sup>.

- Signos y síntomas de toxicidad aguda → disfagia, odinofagia, mucositis y ulceraciones, malestar subesternal el cual puede describirse como un dolor en el pecho repetido, agudo y severo que irradia a la espalda. Rara vez hay perforación o sangrado esofágico<sup>108</sup>.
- Signos y síntomas de toxicidad tardía → Estenosis esofágica, inflamación crónica y fibrosis muscular o submucosa; disfagia como resultado de la estenosis o alteración de la motilidad esofágica debido al daño en las capas musculares o en las terminales nerviosas; también puede presentarse odinofagia secundaria a ulceración crónica. La fístula traqueoesofágica es rara, y cuando ocurre se acompaña de disnea secundaria a neumonía por aspiración<sup>108</sup>.

Gastritis por radiación: Las complicaciones pueden ser agudas o tardías y dependerán de la dosis de radiación. Se estima que 50 Gy a todo el estómago producirán complicaciones tardías (a 5 años) en 5% de los pacientes, este porcentaje puede aumentar cuando se fracciona la dosis o con antecedentes quirúrgicos en abdomen o de QT adyuvante<sup>108</sup>.

- Síntomas agudos: Dispepsia, anorexia, dolor abdominal, malestar, ulceraciones, náuseas y vómitos en las primeras 24 horas; los vómitos persistirán en el 50% de los pacientes hasta por 2 o 3 semanas. Los síntomas cesan 1 a 2 semanas después de terminada la RT<sup>108</sup>.
- Síntomas tardíos: dolor abdominal asociado a dispepsia 3 meses después de terminada la RT, ulceración gástrica aproximadamente 5 meses después de la RT o estenosis antral aproximadamente 1 a 12 meses después de la RT<sup>108</sup>.

Toxicidad anal: Caracterizado por edema de la mucosa, friabilidad, descamación y ulceración que pueden agravarse por la presencia de diarrea. Es común y frecuente con altas dosis de radiación (>65 Gy), fraccionamiento elevado (mayores a 2 Gy) o si hay QT adyuvante<sup>108</sup>.

- Síntomas agudos: descamación y eritema en la piel alrededor del ano; lo que se acompaña de dolor e inflamación del canal anal y rectal en su porción distal; incluso puede haber sangrado y/o tenesmo<sup>108</sup>.
- Síntomas tardíos: ulceración ano-rectal, estenosis anal o fístulas ano-rectales acompañados de dolor e incontinencia, puede presentarse meses o años después de terminada la RT<sup>108</sup>.

Enfermedad hepática inducida por radiación: Puede aparecer un cuadro de hepatitis similar a una enfermedad veno-oclusiva debido a la acumulación de fibrina y colágeno en la vena hepática central, seguido de trombosis, congestión retrógrada, hemorragia y alteraciones secundarias alrededor del área incluso pueden desarrollarse lesiones focales o necrosis. En una proporción pequeña de pacientes la toxicidad hepática puede progresar a fibrosis, cirrosis y falla hepática fulminante<sup>108</sup>. La probabilidad de que se presente esta complicación dependerá de la extensión del hígado irradiada, de la dosis y el fraccionamiento de la misma, dosis de 30 a 35 Gy en fracciones de 2 Gy a todo el hígado se producen hepatitis por radiación en 5% de la población. Si se agrega QT adyuvante el riesgo de daño hepático aumenta<sup>108</sup>.

- Signos y síntomas: fatiga, pérdida de peso, aumento en la circunferencia abdominal, dolor en el cuadrante superior, hepatomegalia y ascitis; suelen aparecer 2 a 8 semanas después de la RT y resuelven 3 a 5 meses después de terminada la RT. Hay elevación de fosfatasa alcalina, sin alteración de bilirrubina o transaminasas. Si hay antecedentes de enfermedad hepática puede haber ictericia y aumento de hasta 5 veces el valor normal de transaminasas (ANEXO 5)<sup>108</sup>.

### **EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

La dosis de la QT se determina con base en la superficie corporal (SC) total estimada por la ecuación de du Bois y du Bois, lo cual no es adecuado porque la SC no es proporcional a la cantidad de MLG por lo que la dosis de fármacos estimadas por SC presentarán gran variabilidad en el volumen de distribución, es decir, las dosis administradas tenderán a ser mayores o menores a las requeridas en pacientes con sarcopenia o caquexia<sup>64</sup>. A continuación se presentan las principales complicaciones con impacto a la digestión y absorción de nutrimentos asociado a QT.

Náuseas y vómito: Los citotóxicos activan los receptores intestinales de neurotransmisores implicados en la náusea y vómito de tal modo que se genera un estímulo hacia nivel central a través del nervio vago y nervio esplácnico con dirección al área postrema y el núcleo *tractus solitarius* ambas implicadas en el inicio del reflejo nauseoso, este proceso activa el arco reflejo emético. Además los neurotransmisores dopamina, 5-HT y sustancia P son los que han mostrado jugar un mayor rol en el desarrollo de vómito inducido por QT. Se han descrito 3 tipos de vómitos inducido por QT dependiendo de su momento de aparición, lo que definirá la profilaxis y manejo<sup>113</sup>:

- a) Vómito agudo → Episodios frecuentes y numerosos en las primeras 24 horas post-QT con nadir a las 4 a 6 horas post-QT<sup>113</sup>.
- b) Vómito retardado → Menor número de episodios y con menor frecuencia pero de difícil tratamiento en comparación con el vómito agudo; aparece posterior a las 24 de la QT y tienden a desaparecer en los días 2 a 3 posteriores a su inicio<sup>113</sup>.
- c) Vómito anticipatorio → Los vómitos en los ciclos actuales de QT se generan de manera condicionada ante estímulos o actividades cognitivas, sobretudo en pacientes con antecedente de náusea y vómito en ciclos de QT previos<sup>113</sup>.

Por otra parte hay variables inherentes al paciente que favorecen la presentación de náuseas y vómitos<sup>113</sup>:

- Antecedentes de náuseas y vómitos en ciclos de QT previos o previas a la QT
- Antecedentes de ansiedad o episodios de dolor intenso previo a la QT
- Ser del sexo femenino
- Pacientes de menor edad
- Aquellos con antecedentes de alcoholismo son menos susceptibles

Sin embargo el tipo de agente quimioterapéutico determina en gran medida la probabilidad de experimentar náuseas y vómitos, de tal modo que se clasifican en<sup>113</sup>:

- Citotóxicos de alto riesgo → 90% de riesgo de emesis
- Citotóxicos de riesgo moderado → >30 a 90% de riesgo de emesis
- Citotóxicos de riesgo bajo → 10-30% de riesgo de emesis
- Citotóxicos de riesgo mínimo → <10% de riesgo de emesis

La vía y la dosis administrada modificarán el riesgo atribuible de cada agente. En esquemas donde se combinan agentes, la capacidad de producir vómito es mayor al riesgo atribuible de cada uno de los agentes por separado (tabla 16)<sup>113</sup>.

**Tabla 16: Severidad de náuseas y vómitos inducidos por QT<sup>114</sup>**

Síntoma	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Náusea</b>	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos dietéticos	Disminución en el consumo de alimentos sin pérdida significativa de peso, deshidratación o mala nutrición	Consumo energético y/o de líquidos inadecuado donde la nutrición parenteral está indicada		Muerte
<b>Vómito</b>	1-2 episodios separados por 5 minutos en un día	3-5 eventos separados por 5 minutos en un día	≥ 6 episodios separados por 5 minutos en un día; considerar hospitalización, nutrición enteral o parenteral	Aumento de morbi-mortalidad; intervención necesaria	

Adaptado de: National Institutes of Health, National Cancer Institute. NCI CTCE, National Cancer Institute common terminology for adverse events. Versión 8.0.

Toxicidad oral: Son las alteraciones en la continuidad y funcionalidad del revestimiento de la mucosa del sistema digestivo ocasionando síntomas agudos como mucositis, cambios en saliva, disgeusia, infecciones, sangrado gingival o hemorragias; los síntomas tardíos como la xerostomía son causados por atrofia de la mucosa; todos estos generan dolor al paciente y comprometen su alimentación y estado nutricional. La incidencia de estomatotoxicidad es mayor en pacientes jóvenes, con estado nutricional alterado, con cuidados bucales deficientes y en aquellos pacientes neutropenia previo al tratamiento<sup>115</sup>.

Mucositis: Principal efecto secundario agudo de la QT con una incidencia del 20 al 40% de los pacientes tratados con dosis convencionales de citotóxicos; puede afectar la totalidad del tracto gastrointestinal con síntomas que van desde ulceraciones orales, disfagia, odinofagia, gastritis hasta diarrea, malabsorción e incluso infecciones originadas por la alteración de la integridad de la mucosa oral con la capacidad de diseminarse y favorecer bacteremias o fungemias sobre todo cuando la concentración de neutrófilos es < 1000/μL. La severidad y extensión de la lesión a la mucosa (tabla 17) dependen del tipo de citotóxico (tabla 18), la dosis, vía, frecuencia de administración así como del tipo de neoplasia y factores individuales como falta de higiene bucal, presencia de enfermedad bucal previa (enfermedad periodontal crónica, enfermedad periodontal o caries)<sup>115</sup>.

**Tabla 17. Clasificación de la mucositis oral<sup>116</sup>**

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Asintomático o síntomas leves; no hay intervención indicada	Dolor moderado, no hay alteración en el consumo de alimentos; se recomienda modificar la dieta	Dolor severo lo que interfiere con el consumo de alimentos	Complicación que aumenta la mortalidad, se requiere de intervención urgente	Muerte

Adaptado de: National Institutes of Health, National Cancer Institute. NCI CTCE, National Cancer Institute common terminology for adverse events. Versión 7.0

**Tabla 18. Agentes quimio-terapéuticos asociados con mucositis<sup>115</sup>**

<b>Agentes alquilantes</b>	Busulfan Carboplatin Tiotepa	Ifosfamida Cisplatin Ciclofosfamida	Mecloretamina Procarbazona
<b>Antraciclinas</b>	Daunorubicina Doxorubicina*	Idarubicina Mitozantrone	Epirubicina
<b>Antimetabolitos</b>	6-mercaptopurina 6-tioguanina Capecitabina Citarabina*	Fludarabina Fluorouracilo* Gemcitabina Hidroxiurea	Metotrexate* Pemetrexate Pralatrexate
<b>Antibióticos antitumorales</b>	Dactinomicina	Bleomicina	Mitomomicina
<b>Táxanos</b>	Docetaxel	Paclitaxel	
<b>Inhibidores de la topoisomerasa</b>	Etoposido*	Irinotecan	Teniposido
<b>Agentes molecularmente dirigidos</b>	Cabozantinib Cetuximab Erlotinib Everolimus	Palbociclib Panitumumab Regorafenib Sorafenib	Sunitinib Temsitrolimus

\* Mayor capacidad de provocar mucositis.

Adaptado de: Negrin R, Toljanic J. Oral toxicity associated with chemotherapy. UptoDATE.2017.03.31.

Los síntomas inician a la par del tratamiento mostrando su nadir a los 7 días, esta es una condición autolimitante que tiende a resolverse completamente a los 10 a 14 días de terminada la QT. El cuadro clínico puede tener la siguiente presentación<sup>115</sup>:

- a) Etapa inicial → Dolor leve de boca con signos clínicos leves como eritema en la mucosa bucal o en el paladar blando con sensación de ardor en la boca<sup>115</sup>.
- b) Etapa intermedia → Desarrollo de unas cuantas placas descamativas elevadas que generan dolor leve<sup>115</sup>.
- c) Etapa de progresión o mucositis erosiva → Desprendimiento epitelial que da lugar a ulceraciones poco profundas de aspecto pseudomembranoso, conforme aumentan de extensión confluyen para formas grandes ulceraciones dolorosas que generan dolor intenso y disfagia con impacto directo en el consumo de alimentos y líquidos; puede ser el antecedente de infección o sepsis, sobre todo si el paciente cursa con neutropenia; además si el paciente desarrolla trombocitopenia puede agregarse sangrados gingivales u orales<sup>115</sup>.

Hemorragia gingival: Ocasionado por la trombocitopenia inducida por la QT (conteo de plaquetas <15 mil/ $\mu$ L). El sangrado puede agravarse debido a mala higiene bucal o a traumas menores en la boca (cepillado dental intenso o el rose de dentaduras postizas mal ajustadas)<sup>115</sup>.

Disgeusia y disosmia: Originados por la secreción de los agentes citotóxicos (tabla 19) en la saliva o a través de las grietas gingivales alterando los receptores del gusto y las papilas gustativas. La incidencia es variable dependiendo del tipo de neoplasia; al igual que la mucositis y la xerostomía es una complicación autolimitada que resuelve aproximadamente a 3 meses de terminada la QT<sup>115</sup>.

**Tabla 19. Quimioterapéuticos con efecto en capacidades sensoriales<sup>115</sup>**

Citotóxicos que favorecen disgeusia y disosmia		Agentes molecularmente dirigidos que favorecen disgeusia	
Ciclofosfamida	Irinotecan	Imatinib	Temsirolimus
Metotrexate	Oxaliplatin	Sorafenib	Everolimus
Agentes de platino	Fluorouracilo	Sunitinib	Lapatinib
Táxanos	Gemcitabina	Pazopanib	

Adaptado de: Negrin R, Toljanic J. Oral toxicity associated with chemotherapy. UptoDATE.2017.03.31.

Xerostomía: Ocurre principalmente en pacientes que reciben RT aunque la QT también puede atrofiar las glándulas salivales. Igualmente puede ser un efecto secundario de anticolinérgicos usados en el tratamiento de náuseas y diarrea. La presentación clínica es variable, puede haber disminución en la producción de saliva, resequedad de mucosas de intensidad variable, producción excesiva de saliva con babeo, saliva viscosa y espesa lo que puede afectar el mecanismo de deglución favoreciendo disgeusia. La xerostomía es reversible y de resolución espontánea una vez terminada la QT, sin complicaciones orales. Los agentes asociados a desarrollo de xerostomía son: doxorubicina, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexate, vinblastina<sup>115</sup>.

Constipación: Disminución en la frecuencia de defecación, generalmente 3 o menos evacuaciones a la semana, además de malestar o dificultad para evacuar. Es el resultado de bajo consumo de alimentos y la prescripción de fármacos como opioides o antieméticos que disminuyen los movimientos intestinales. En su presentación más grave pueden ocasionar impactación fecal acompañada por anorexia, distensión o dolor abdominal y evacuaciones frecuentes de consistencia suave o suelta<sup>108, 113</sup>.

Perforación intestinal: Causada por el uso de terapia anti-angiogénica probablemente debido a ulceración y posterior disrupción en la continuidad de la pared intestinal y necrosis tumoral, esto es potenciado por alteración de la homeostasis plaquetaria en el epitelio lo que causa inflamación de la submucosa y ulceración. Estas complicaciones son favorecidas por la restauración alterada de la pared intestinal producidos por quimioterapia, cirugía o procesos patológicos concomitantes que desencadena isquemia intestinal a causa de trombosis y/o vasoconstricción<sup>108, 113</sup>.

Enterocolitis neutropénica (enterocolitis necrotizante, síndrome ileocecal): Se debe de sospechar este diagnóstico en pacientes con conteo de neutrófilos <500 células/μL que presentan fiebre y dolor abdominal (por lo regular en el cuadrante inferior derecho), dichos síntomas se presentan aproximadamente a la tercera semana post-QT, momento que coincide con niveles muy bajos de neutrófilos<sup>108, 113</sup>. Esta entidad clínica es causada por la pérdida de la continuidad de la mucosa en el intestino delgado y/o intestino grueso a causa de la QT asociado a neutropenia y alteraciones en el sistema inmune; si hay infección concomitante puede ocurrir necrosis sobretodo en el ciego con posibilidades de extenderse al colon ascendente e íleon. Macroscópicamente puede observarse endurecimiento de la pared intestinal, úlceras, pérdida de la mucosa, edema intramural, hemorragia, necrosis, dilatación intestinal, malformación mesentérica, neumatosis o sobrecrecimiento de mucosa. Los síntomas son dolor abdominal, hipersensibilidad, distensión abdominal, náusea, vómitos, calambres, diarrea acuosa o sanguinolenta o hematoquecia e íleo paralítico en raras ocasiones. Si hay síntomas como estomatitis o faringitis se debe sospechar de mucositis diseminada. La presencia de signos peritoneales y de choque sugiere perforación intestinal<sup>108, 113</sup>.

Factores de riesgo: anemia aplásica, neutropenia, terapia inmunosupresora y citotóxicos que inciden mucositis (docetaxel, paclitaxel, citarabina, idarubicina, fluorouracilo, capecitabina, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino), antecedentes de diverticulitis, infiltración tumoral, cirugías previas a nivel intestinal o antecedentes de enterocolitis necrotizante previa<sup>108, 113</sup>.

Colitis linfocítica (colitis microscópica): Cuadro caracterizado por diarrea crónica durante todo el ciclo de QT, causada principalmente por Aflibercept<sup>108, 113</sup>.

Colitis isquémica: Asociado al tratamiento con docetaxel o vinorelbine; la sintomatología inicia durante la primera y segunda semana de iniciada QT, se caracteriza por dolor abdominal leve e hipersensibilidad en la zona afectada (por lo regular en cuadrante izquierdo) progresando a diarrea acuosa o sanguinolenta 24 horas después de que se presenta el dolor<sup>108, 113</sup>.

Colitis asociada a infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*): Esta complicación es común debido al uso frecuente y a dosis altas de antibióticos orales, aunque hay reportes de casos de infección por *C. difficile* posterior a los ciclos de QT aún en ausencia de antibioticoterapia. La hipótesis apunta a que la QT induce daño al intestino lo cual facilita la proliferación de *C. difficile*. La sintomatología se caracteriza por episodios de diarrea acuosa (≥3 evacuaciones al día), dolor en abdomen bajo, calambres, fiebre, náuseas, anorexia y leucocitosis<sup>108, 113</sup>.

Diarrea asociada a QT: Íntimamente relacionada con la dosis y tipo de citoquímico administrado sobre todo con fluoropirimidinas (ANEXO 6). Los mecanismos que explican este síntoma pueden ser el aumento de la secreción de ácido clorhídrico por la desregulación de la vía del receptor de crecimiento epidermal (EGFR), por daño a las

criptas del colon, alteración en la motilidad intestinal (irinotecan), cambios en la microbiota intestinal o colitis autoinmune con características difusas, segmentales o irregulares donde hay presencia de infiltrados inflamatorios, criptitis o pérdida de criptas (ipilimumab). Se debe descartar otras posibles causas como sobrecrecimiento bacteriano, consumo excesivo de sorbitol, intolerancia a la lactosa previa al inicio del tratamiento, impactación fecal o causas inflamatorias<sup>115</sup>.

El cuadro clínico inicia con aumento en la frecuencia de movimientos intestinales y/o con alteración en la consistencia de las heces además de aumento en la producción de gases y/o calambres; estos síntomas pueden progresar, aumentar de severidad con evacuaciones frecuentes y acuosas ocasionando deshidratación, falla renal aguda, desórdenes electrolíticos (hipocalemia, hiponatremia, hipernatremia), acidosis metabólica, debilidad generalizada, sepsis por translocación bacteriana, merma en la calidad de vida e interferencia con el protocolo de QT comprometiendo los beneficios esperados<sup>115</sup>.

Tipos de diarrea asociada a quimioterapia:

- Diarrea secretora: por aumento en la secreción de electrolitos por daño al epitelio. Este tipo de diarrea ocurre a pesar de que el paciente esté en ayuno, se presenta tanto en la noche como en el día y se asocia a evacuaciones mayores a 1 L/día<sup>115</sup>.  
El fluorouracilo inhibe la mitosis de las células de la cripta con lo cual aumenta la proporción de células inmaduras en comparación con las células maduras de las vellosidades de los enterocitos. El fenómeno que se produce es una cantidad de fluidos que pasan del intestino delgado al colon que sobrepasa su capacidad de absorción. El irinotecan produce apoptosis de la mucosa intestinal (vacuolización del epitelio e hiperplasia de las células caliciformes)<sup>115</sup>.
- Diarrea osmótica: El proceso que le antecede es un daño al borde en cepillo del epitelio lo que disminuye las enzimas digestivas (por ejemplo lactasa en el contexto de uso de fluorouracilo); la falta de digestibilidad de los componentes de la dieta aumenta la osmolaridad de la luz intestinal ocasionando diarrea osmótica. El cuadro clínico se presenta con el consumo de alimentos<sup>115</sup>.
- Diarrea por malabsorción de ácidos biliares: El mecanismo de acción es el daño al epitelio intestinal del íleon terminal inducido por QT, quimio-radiación pélvica o en casos de hemicolectomía derecha cuando se acompaña de resección de íleon terminal o en casos de pancreatoduodenectomía<sup>115</sup>.

Sistema de clasificación de diarrea asociada a quimioterapia de NCI CTCAE<sup>115</sup>

Grado 1 → Incremento de hasta 4 evacuaciones al día adicionales al hábito intestinal regular del paciente; incremento leve del gasto por ostomía.

Grado 2 → Incremento de 4 hasta 6 evacuaciones al día adicionales al hábito intestinal regular del paciente; incremento moderado del gasto por ostomía.

Grado 3 → Incremento de más de 7 evacuaciones al día adicionales al hábito intestinal regular del paciente, incontinencia, hospitalización; incremento severo del gasto por ostomía. La diarrea merma el autocuidado del paciente y actividades de la vida diaria.

Grado 4 → Cuadro clínico que pone en riesgo la vida del paciente, es necesaria la intervención médica.

La severidad se define por el número de evacuaciones por día o por el incremento en el volumen de las evacuaciones cuando se compara con el gasto fecal basal del paciente, por la necesidad de hospitalización o por el efecto sobre la calidad de vida y autonomía del paciente. Hay 2 tipos de diarrea de acuerdo a su severidad<sup>115</sup>:

- Diarrea leve y moderada (o grado 1 y 2) → cuadro no complicado (dolor abdominal, náuseas y vómito grado 1 o 2), disminución leve de la capacidad física, presencia de fiebre.
- Diarrea complicada sin factores de riesgo asociados → dolor abdominal moderado o severo, náusea o vómitos grado  $\geq 2$ , disminución de la capacidad física, fiebre, hipotensión, neutropenia, sangrado evidente, o bien cuadros refractarios a loperamida.

Factores de riesgo para el desarrollo de cuadro de diarrea complicado<sup>115</sup>:

Calambres abdominales	Neutropenia
Náuseas y vómitos grado 2 o mayor	Sangre en heces
Deterioro del estado general	Deshidratación
Fiebre	Dolor en tórax
Posible sepsis	

## ***ALTERACIONES METABOLICAS***

**Síndrome de lisis tumoral (SLT):** Conjunto de alteraciones electrolíticas ocasionadas por citolisis masiva en el día 3 a 7 posterior a QT y por el aumento de células tumorales en sangre. Se divide en SLT clínico y laboratorial ambos diagnosticados mediante la clasificación Cairo-Bishop, se caracteriza por las siguientes alteraciones bioquímicas<sup>116</sup>:

- Hipercalemia → Concentración  $>6.0\text{mEq/L}$  o incremento en  $+25\%$  del valor previo al inicio de QT. Síntomas: calambres, fatiga, anorexia, parestesias, disfunción cardiaca.
- Hiperuricemia → Concentración igual o mayor a  $8\text{ mg/dL}$  o incremento en  $+25\%$  del valor previo al inicio de QT. Síntomas: falla renal, deshidratación, náusea, vómito, diarrea o diabetes insípida.
- Hiperfosfatemia → Concentración igual o mayor a  $4.5\text{ mg/dL}$  o aumento de  $+25\%$  de la concentración previa al inicio de la QT. Esta alteración se puede manifestar con náusea, vómito, diarrea, letargia o convulsiones.
- Hipocalcemia → Originando falla renal, convulsiones, acidosis, hiperazoemia, calambres musculares, espasmo carpo-pedal, parestesias, tetania, alteración del estado de conciencia, hipotensión, alucinaciones o convulsiones.

**Anemia (microcítica o macrocítica):** asociado disminución en absorción de B12 y hierro secundario a gastrectomía con una prevalencia cercana al 100% en gastrectomía total y de aproximadamente 15% en gastrectomías parciales o distales<sup>94</sup>.

**Cambios en el perfil de lípidos post-gastrectomía.** Se ha observado 6 meses posteriores a la cirugía se observa una disminución en la concentración sérica de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL sin que se observen cambios en los niveles de triglicéridos<sup>94</sup>.

## ***INTERACCIÓN FARMACO-NUTRIMENTO***

A lo largo del texto se han mencionado algunos efectos secundarios con impacto nutricional de los fármacos quimio-tóxicos, por lo que esta sección está dedicada a enumerar las interacciones entre determinadas familias de citotóxicos y los nutrimentos;

así mismo se expondrán las interacciones de los medicamentos más comunes para el tratamiento de las complicaciones y los efectos secundarios de la terapia anticancerígena.

En la sección de anexos (ANEXO 7) se mencionan los citotóxicos aprobados a nivel internacional para el tratamiento de las neoplasias gastrointestinales de mayor importancia clínica, social, epidemiológica y nutricional en el país.

**Tabla 20. Fármacos aprobados para el manejo de efectos secundarios de la terapia oncológica<sup>117, 118</sup>**

Fármaco	Interacción fármaco-nutriente	Efectos nutricio/metabólicos
<b>Tratamiento de anemia</b>		
Dexametasona <b>Tomar con alimentos</b>	Pérdida de potasio Suplementar calcio y vitamina D Balance de nitrógeno negativo Hiperglucemia ↓ Ca, Vit C, Vit A, Zn, Ac úrico ↑ TAG, colesterol	Dispepsia, vómito, STDA esofagitis, aumenta apetito, desgaste muscular
Lenalidomida	- / -	Diarrea, constipación, dolor estomacal, anorexia, disosmia, disgeusia.
Prednisona	Pérdida de potasio Suplementar calcio y vitamina D Balance de nitrógeno negativo Hiperglucemia ↓ Ca, Vit C, Vit A, Zn, Ac úrico ↑ TAG, colesterol	Debilidad muscular, reflujo
<b>Constipación</b>		
Bromuro de metilnaltrexona	Disminuye función renal	Dolor estomacal, gases, náuseas, vómito, diarrea, ansiedad
<b>Hipercalcemia maligna</b>		
Dexametasona	Pérdida de potasio Suplementar calcio y vitamina D Balance de nitrógeno negativo Hiperglucemia ↓ Ca, Vit C, Vit A, Zn, Ac úrico ↑ TAG, colesterol	Malestar estomacal, vómito, ansiedad
Pamidronato disódico	↓ Ca, PO, Mg, K ↑ BUN, Creatinina Anemia	Dolor abdominal, pérdida de apetito, constipación, náuseas, vómito, reflujo, disgeusia, irritación oral
Prednisona	Pérdida de potasio Suplementar calcio y vitamina D Balance de nitrógeno negativo Hiperglucemia ↓ Ca, Vit C, Vit A, Zn, Ac úrico ↑ TAG, colesterol	Debilidad muscular, reflujo
Ácido zoledrónico	↓ Ca, PO, Mg, K ↑ BUN, Creatinina Anemia	Constipación, náuseas, vómito, diarrea, dolor estomacal, pérdida de apetito, pérdida de peso,

		reflujo, agitación, fiebre
<b>Mucositis</b>		
Palifermin	- / -	Cambios en turgencia y color de la lengua, disgeusia, hiposensibilidad oral, fiebre, disfagia
<b>Náuseas y vómito</b>		
Aprepitant <b>No consumir jugo de uva</b>	Proteinuria	Debilidad, cansancio, mareos, diarrea, constipación, gases, dolor abdominal, náusea, hipo, fiebre, pérdida de apetito
Clorhidrato de palonosetrón	↓ Mg ↑ K, ALT, AST	Dolor estomacal, reflujo, constipación, debilidad, disfagia
Clorhidrato de ondansetrón	↓ K ↑ AST, ALT	Constipación, debilidad, cansancio
Clorhidrato de rolapitan	- / -	Hipo, dolor estomacal, disminución del apetito, reflujo
<b>Neutropenia</b>		
Filgrastim	↓ Mg ↑ Ac úrico	Dolor en hipocondrio izquierdo, fiebre, dificultad para respirar
Pegfilgrastim	Administrar 24 horas antes o después de la QT	Constipación, vómito, fiebre
<b>Trombocitopenia</b>		
Dexametasona		Malestar estomacal, vómito, ansiedad
Olamina eltrombopag		Debilidad, pérdida de apetito, dolor de garganta
Prednisona		Debilidad muscular, reflujo
Romiplostim		Reflujo, taquicardia
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>		
Rasburicasa		Náusea, vómito, constipación, diarrea, dolor estomacal, xerostomía, fiebre, ansiedad
<b>Xerostomía</b>		
Amifostina		Náusea, vómito, fiebre, hipo, convulsiones

Adaptado: NATIONAL CANCER INSTITUTE

**Tabla 21. Otros fármacos empleados para el manejo de efectos secundarios de la terapia oncológica<sup>117, 118</sup>**

<b>Tratamiento de diarrea</b>		
Loperamida <b>Consumir con estómago vacío</b>	- / -	Constipación, megacolon, inflamación y distensión abdominal
Ocreotide	↓ B <sub>12</sub> , glucosa ↑ Glucosa Malabsorción de grasas	Flatulencias, náuseas, fatiga, debilidad y constipación, íleo, esteatorrea

STDA: Sangrado de tubo digestivo; TAG: Triglicilglicerolés. **Adaptado: NATIONAL CANCER INSTITUTE**

## IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LA ENFERMEDAD

La desnutrición, la pérdida de peso e incluso la obesidad tienen un impacto en el pronóstico, la morbilidad, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes oncológicos<sup>119</sup>.

Aquellos con desnutrición moderada o grave (evaluada con EGS, o Nutritional Risk Score, NRS, con puntaje  $\geq 3$ ) tienden a presentar estancias hospitalarias mayores, mayores complicaciones en el periodo posoperatorio con intención curativa<sup>119</sup> y menores umbrales de dolor comparado con aquellos que no presentan alteración del estado nutricional<sup>120</sup>. La localización del tumor y el estadio no tuvieron relevancia en la incidencia de complicaciones<sup>119</sup>.

La pérdida de peso significativa (definida como -3.1% del peso actual) parece ser un factor predictor de estancias hospitalarias prolongadas, mayor índice de complicaciones durante la hospitalización, disminución en la calidad de vida y mayor necesidad de atención hospitalaria debido, entre otras causas, a atención de signos de toxicidad, infección o soporte nutricional<sup>96</sup>. En pacientes sometidos a cirugía curativa con el antecedente de pérdida de peso significativa ( $>2\%$  en la semana previa,  $5\%$  en el mes previo,  $7.5\%$  en los últimos 3 meses o  $10\%$  en los últimos 6 meses previo a la hospitalización) o desnutrición tuvieron estancias post-quirúrgicas más prolongadas comparados con los pacientes que no registraron pérdida de peso significativa ( $p = <0.05$ ). El IMC previo a la cirugía no mostró ninguna correlación con los desenlaces clínicos o las variables medidas<sup>70</sup>.

En pacientes CCR en estadios I, II o III, la pérdida de peso moderada o importante ( $\geq 10\%$ ) se asocia a mayor mortalidad por cualquier causa y a mortalidad asociada a la neoplasia (HR 1.58; 95% IC, 1.12-2.23 para pérdida de peso moderada y HR 3.2; 95% IC, 2.33-4.39 para pérdida de peso importante) considerando estos resultados parece que por cada 2% de pérdida de peso la mortalidad específica incrementa en 15% y por cada 5% de pérdida de peso se observa un incremento del 41% en mortalidad específica. La ganancia de peso no modificó estas tendencias incluso autores como Baade et al. reportaron que la pérdida de peso en los primeros 5 meses post-diagnóstico se relacionó con aumento solo de mortalidad específica (HR 1.63; 95% IC, 1.02-2.61); este efecto no se observó cuando la pérdida de peso ocurrió en los meses 5 a 12 posterior al diagnóstico<sup>121</sup>.

Meyerhardt et al también encontraron relación entre la pérdida de peso y una disminución en la supervivencia a partir de pérdidas de peso mayores a 5 kg; la ganancia de peso al inicio y 15 meses después de la QT no modificó la supervivencia de los pacientes<sup>121</sup>. Si bien en estos estudios no se evaluó el cambio en la composición corporal se puede aseverar que la pérdida de peso ocurre en concomitancia con pérdida de tejido magro generando un fenotipo sarcopénico lo que ha redireccionado el pensamiento a que más bien el cambio en la MLG es un determinante importante de la mortalidad general en los sobrevivientes de cáncer, incluso la pérdida de MLG (sin fijar puntos de corte) se asocia con recurrencia y mortalidad así como una respuesta menor a la QT<sup>121</sup>.

La pérdida de peso es independiente del IMC e incluso un IMC elevado no funge como factor protector cuando coexiste con sarcopenia, pues es esta y no la cantidad de tejido adiposo lo que tiene una relación inversa con peor pronóstico en esta subpoblación. Por otra parte, la ganancia en tejido adiposo tendrá un efecto diferente dependiendo de su distribución, la ganancia de tejido graso es un factor protector cuando tiene distribución subcutánea y la ganancia de tejido graso vísceras se asocia con mejor supervivencia<sup>121</sup>.

La alteración del estado nutricional afecta la capacidad terapéutica del tratamiento en los pacientes en QT o RT pues la incidencia de toxicidad es directamente proporcional a la pérdida de músculo esquelético recibiendo QT neoadyuvante<sup>122</sup>.

Estos datos sustentan el postulado sobre efectos tóxicos más severos y frecuentes de la RT y QT en pacientes con pérdida de peso y/o en quienes tienen caquexia o estado nutricional afectado, en comparación con pacientes que han tenido peso estable durante el tratamiento<sup>96</sup>. Por lo que estas alteraciones comprometen la posibilidad de recibir, completar, tolerar o responder adecuadamente al esquema terapéutico<sup>122</sup>. Por ejemplo en pacientes con estado nutricional más deteriorado (evaluado por EGS-gp) o con pérdida de peso significativa (-3.1%) durante el tratamiento con RT son los que tienen mayor probabilidad de no completar el esquema terapéutico comparado con aquellos que experimentaron pérdida de peso moderada (-1.6%) quienes tienen mayores probabilidades de completar su tratamiento<sup>96</sup>.

No solo la MLG tiene efecto en la morbi-mortalidad de nuestros pacientes, existen estudios que correlacionan la cantidad de grasa abdominal con la supervivencia de los pacientes en el periodo post-diagnóstico evidenciando que una razón elevada entre grasa visceral y grasa subcutánea se asocia con peor pronóstico, en tanto que otros autores no evidenciaron que la variable grasa visceral supusiera un efecto en la supervivencia; cabe mencionar que en estos estudios no se corrigieron las regresiones para factores de riesgo como tabaquismo, estadio de la enfermedad e incluso varios de ellos presentaban alto riesgo de sesgo y las muestras eran pequeñas<sup>123</sup>. El análisis del efecto del tejido adiposo en la supervivencia de pacientes con CCR estadio IV (metástasis) son poco concluyentes y con sesgos metodológicos importantes<sup>123</sup>.

Hay datos contradictorios respecto al efecto del IMC al momento del diagnóstico en la morbi-mortalidad de los pacientes, estudios previos al 2014 no evidencian ninguna relación entre el IMC y la supervivencia de pacientes con cáncer<sup>123</sup>. Sin embargo existe evidencia que relaciona la obesidad o desnutrición en sobrevivientes de esta neoplasia con tasas más altas de mortalidad comparados con aquellos sobrevivientes con sobrepeso o peso normal, evaluados mediante IMC. Pero cuando la correlación se hace con MLG y/o presencia de sarcopenia, son estas variables y no el IMC lo que impacta en la supervivencia de los pacientes<sup>124</sup>.

## DEFICIENCIA DE NUTRIMENTOS

### **En el contexto de tratamientos quirúrgicos**

- **Alteración en la absorción de grasas.** Se ha reportado disminución de la capacidad absorbente de grasas previo a la resección de la porción torácica de esófago. Esta misma alteración puede aparecer en pacientes con gastrectomía radical, en pancreatoduodenectomía, en resección de íleon terminal o cuando se reseca más del 75% del intestino<sup>125</sup>.
- **Alteración en la absorción de vitaminas.** En pacientes sometidos a gastrectomía total hay disminución en la absorción de cobalamina, hierro, calcio<sup>125</sup>.

### **En el contexto de tratamientos a base de RT**

- En el caso de pacientes con enteritis por radiación puede haber deficiencia de cobalamina debido a sobrecrecimiento bacteriano; también suele detectarse anemia debido a desnutrición o sangrados<sup>108</sup>.

### **Generadas por la neoplasia**

La deficiencia de vitamina D (25-OH-D3) se ha asociado a con estadios más avanzados de HCC además de que esta deficiencia se asocia con peor pronóstico<sup>126</sup>.

## CAPÍTULO VII PROCESO DE ATENCIÓN NUTRICIA

### TAMIZAJE

**REVISIÓN DE LA LITERATURA:** A lo largo de este trabajo se han expuesto los riesgos de desarrollar desnutrición y sus consecuencias clínicas en los pacientes con neoplasias gastrointestinales, por lo que es fundamental realizar un tamizaje en esta población. Los SIN como náusea, disfagia, anorexia y saciedad temprana son importantes indicadores que afectan el consumo de alimentos que, junto con la pérdida de peso involuntaria son variables determinantes del riesgo nutricional<sup>127</sup>.

La falta de una definición universal de desnutrición junto con la falta de variables para su identificación y monitoreo dificultan el establecimiento de una herramienta de tamizaje de riesgo nutricional universal. Se han desarrollado varias herramientas de tamizaje, su diversificación radica en la idoneidad y validación de acuerdo a la patología, grupo etario o campo de aplicación. El empleo de herramientas de tamizaje no validadas en el paciente oncológico generará falta o retraso en el soporte nutricional y empleo de recursos de manera innecesaria<sup>128</sup>.

En las guías de práctica clínica para pacientes adultos oncológicos de la Academy of Nutrition and Dietetics publicadas en 2017, recomiendan “Realizar un tamizaje nutricional a todos los pacientes oncológicos empleando herramientas de tamizaje validadas para cada subpoblación”, recomiendan emplear<sup>72</sup>:

En pacientes hospitalizados → Malnutrition screening tool (MST), Malnutrition screening tool for cancer patients (MSTca) o Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).

En paciente ambulatorio → Malnutrition screening tool (MST)

**Grado de recomendación: Fuerte, imperativo<sup>72</sup>.**

Por otra parte ESPEN en 2016 publico guías de nutrición en pacientes oncológicos (guías ESPEN para los fines de este texto) en las cuales recomiendan una “evaluación regular del consumo de alimentos, cambios en el peso y en el IMC desde que se diagnostica la enfermedad y tan frecuente como la situación de cada paciente lo requiera”<sup>75</sup>.

**Grado de recomendación: Fuerte Nivel de evidencia: Muy bajo<sup>75</sup>**

También se ha apoyado el empleo de Minimal Nutrition Assessment (MNA) en la evaluación del pacientes oncológico mayor de 70 años (Evidencia B) pues sus resultados se correlacionan con los obtenidos por la EGS y la EGSgp, que son consideradas como el patrón de referencia para la evaluación nutricional de pacientes oncológico aunque algunos autores la recomiendan como una herramienta de tamizaje<sup>129</sup>.

Si bien existen sin fin de herramientas de tamizaje, en esta población en específico se desarrolló una herramienta específica para el paciente con cáncer: la evaluación global subjetiva generada por el paciente (EGS-GP), que si bien no está incluida dentro de las más recientes recomendaciones mencionadas anteriormente es una herramienta que no se debe descartar por completo pues tiene es específica para pacientes oncológicos al considerar los síntomas de impacto nutricional además tiene una sensibilidad de 96-98% y especificidad de 82-83%<sup>80</sup>.

Tamizaje <sup>72, 75</sup>		
Paciente hospitalizado	Paciente ambulatorio	Todos los pacientes
Malnutrition screening tool	Malnutrition screening tool	Consumo de alimentos
Malnutrition screening tool for cancer patients		Cambios de peso
Malnutrition Universal Screening Tool		Cambios de IMC

## PROCESO DE CUIDADO NUTRICIONAL

### *Evaluación antropométrica*

El IMC no se considera un indicador antropométrico adecuado para la evaluación nutricional al documentarse una sensibilidad de 21% en pacientes con cáncer; sin embargo hay que considerarlo por su relación inversa con la mortalidad, desenlaces clínicos, además de ser un método de seguimiento fácil y útil para determinar la severidad de la pérdida de peso<sup>81</sup>.

Un indicador más confiable, sensible y temprano sobre el estado de nutrición y la alteración del estado nutricional del paciente oncológico es la pérdida de peso. Por otra parte, en pacientes con masas tumorales grandes, con obesidad (valorado por IMC) o con alteración del estado de hidratación (ascitis, anasarca, edema) se recomienda basar la evaluación antropométrica en indicadores más sensibles de composición corporal como área muscular de brazo o determinación de MLG (por TC o bioimpedancia eléctrica)<sup>73</sup>. Se presentan varios puntos de corte para evaluar e interpretar la pérdida de peso, se apreciará diferencia entre ellos, por lo que es necesario remarcar que las escalas mencionadas tiene un objetivo diferente: valoración nutricional, diagnóstico de caquexia o bien para determinación del grado de toxicidad asociada al tratamiento médico.

Más adelante se proponen puntos de corte de MLG obtenida por TC o mediante bioimpedancia eléctrica (BIA) considerando que estas son mediciones más precisas. Conocer el grado de afectación de la MLG es fundamental por su efecto directo en el pronóstico, calidad de vida además de estar íntimamente relacionado con la existencia de caquexia o el desarrollo de riesgo de toxicidad. La medición por TC es factible pues al paciente oncológico se realizan frecuentemente TC de control, por lo cual es un recurso que se puede explotar para mejorar la evaluación nutricional<sup>80</sup>.

### *Evaluación bioquímica*

El objetivo central de esta sección es la identificación y seguimiento del estado inflamatorio por su carácter etiológico y patognomónico de la caquexia asociada al cáncer, por ello es recomendable evaluar las concentraciones de albúmina, proteína C reactiva e interleucina 6 pues son los proxis más confiables y de fácil acceso para determinar el grado de inflamación<sup>85</sup>.

Por otra parte se debe hacer una evaluación y seguimiento de la capacidad inmunológica, hepática y renal pues a través de esto se pueden identificar posibles signos de toxicidad asociada al tratamiento, alteraciones preexistentes al diagnóstico oncológico con impacto nutricional o bien alteraciones agudas que se deben de tomar en cuenta en la prescripción nutricional con la concentración de electrolitos en el paciente portador de ostomías<sup>89</sup>.

Es importante señalar que los puntos de corte que se presentan no son específicos para el paciente oncológico, salvo que se indique lo contrario. Los puntos de corte en indicadores bioquímicos en la sección de anexos se deben emplear sólo para evaluar la severidad de toxicidad asociada a tratamiento<sup>89</sup>.

### *Evaluación clínica*

La evaluación de los síntomas gastrointestinales y los síntomas con impacto nutricional representan un gran impacto en la calidad de vida además de tener un efecto negativo en el estado nutricio y en la pérdida de peso<sup>89</sup>. Para realizar una evaluación inicial se recomienda emplear escalas que le impriman un grado de severidad a la

variable además de darle mayor objetividad a los mismos. Se han desarrollado muchas escalas, en el presente trabajo se mencionan aquellas diseñadas y validadas para paciente oncológico o bien las más recomendadas en la comunidad científica. Por ejemplo la identificación y estratificación de anorexia que correlaciona de manera importante con la pérdida de peso, con el pronóstico y con la calidad de vida, puede medirse con el Simplified Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ)<sup>81</sup>.

En el mismo tenor se subraya la monitorización de variables íntimamente relacionadas con la existencia de caquexia, entidad clínica de gran repercusión en esta población, entre estas se incluyen la severidad de la caquexia (CASCO), la aptitud física (mediante fuerza de empuñadura) de los pacientes y/o el grado en que está se ve afectada por la enfermedad o el tratamiento médico<sup>85</sup>.

La medición de la fuerza de empuñadura es un método avalado para la evaluación del estado nutricional del paciente oncológico pues tiene buena sensibilidad y especificidad para discriminar pacientes con tumores abdominales más susceptibles a complicaciones en el periodo posquirúrgico<sup>85</sup>; Además de ser un buen indicador de funcionalidad muscular es recomendable para la identificación, estratificación y seguimiento del paciente con caquexia<sup>130</sup>.

Caso contrario es la medición del ángulo de fase pues a la fecha no se considera como parte de la evaluación del estado nutricional sino más bien como un indicador pronóstico pues ha tenido mayor correlación con la sobrevida, sobretodo en mujeres, para lo cual se aplican los puntos de corte mencionado más adelante. Hasta el momento no hay punto de corte de esta variable para que pueda emplearse como proxy de MLG o de algún otro indicador de composición corporal<sup>80</sup>.

También se propone la escala de FACT-F para valorar y dar seguimiento a la presencia de fatiga, síntoma temprano, común y con impacto en la calidad de vida del paciente. Si bien no hay un consenso sobre la mejor herramienta en paciente oncológico, FACT-F es considerada la más recomendada además es corta y práctica (autoaplicada)<sup>131</sup>.

Se incluye una escala para evaluar la fatiga asociada al cáncer pues está asociada con la existencia de inflamación sistémica y se considera uno de los síntomas iniciales de la caquexia<sup>132</sup>.

Finalmente cabe mencionar que existen varias escalas e instrumentos para medir la dependencia en las actividades de la vida diaria; a diferencia de la evaluación de la calidad de vida, no existe consenso sobre la herramienta para evaluar esta variable. A través de este trabajo se ha expuesto la relevancia que tiene la enfermedad y el tratamiento sobre la calidad de vida del paciente oncológico, razón por la cual se sugiere el índice de Barthel para evaluar el grado de dependencia y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria (AVD); el índice de Barthel es el referente e incluso se ha empleado como patrón para evaluar y comparar nuevas escalas con el mismo fin y ha mostrado tener relación con el pronóstico de los pacientes, principalmente institucionalizados<sup>132</sup>.

### ***Evaluación dietética***

La evaluación dietética tiene que adecuarse al método y objetivos del soporte nutricional de cada uno de los pacientes; en este apartado se presentan los aspectos más relevantes (subjetivos y objetivos) remarcando la importancia de priorizar dependiendo de la neoplasias, estadio y, nuevamente, el objetivo de la terapia nutricional.

## PROCESO DE CUIDADO NUTRICIONAL

La mayoría de las variables de este rubro se obtuvieron a partir de un consenso de expertos; el rango de recomendación es imperativo, salvo aquellas en que se indique (\*)<sup>72</sup>.

<b>Historia clínico-nutricional</b>		
<b>Evaluación antropométrica</b>		
MEDICIÓN	MEDICIÓN	
<b>Peso actual</b> <sup>72</sup>	<b>Masa grasa</b> <sup>72</sup> (BIA de frecuencia única, DEXA, antropometría)	
<b>Peso habitual</b>	<b>Masa libre de grasa</b> <sup>72</sup> (BIA multifrecuencia, DEXA, antropometría)	
<b>Historia de peso (*)</b> <sup>133</sup>	<b>Pliegue cutáneo tricípital (*)</b>	
<b>Estatura</b>	<b>Circunferencia media de brazo (*)</b>	
INDICES E INDICADORES	INTERPRETACIÓN o META <sup>69</sup>	
<b>Porcentaje de cambio de peso</b> <sup>72, 80</sup>  %Pérdida de peso= [(peso habitual-peso actual)/ peso habitual]x 100 <sup>80</sup>		Pérdida importante
	1 semana	1-2 %
	1 mes	5%
	3 meses	7.5%
	6 meses	10%
	1 año	20%
<b>Índice de masa corporal</b> <sup>72, 129</sup> (Grado B)	Rango mínimo esperado <sup>129</sup> > 18.5 en menores de 70 años o > 21 a partir de 70 años o más	
<b>Área muscular del brazo</b> <sup>72, 85</sup>	Rango mínimo esperado <sup>85</sup> ≥ 32 cm <sup>2</sup> en hombres ≥ 18 cm <sup>2</sup> en mujeres	
<b>Índice muscular esquelético lumbar</b> <sup>73</sup>	>55 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> en hombres <sup>73</sup> >39 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> en mujeres <sup>73</sup>	
<b>Índice de masa libre de grasa de cuerpo completo</b> <sup>73</sup>	<14.6 kg/m <sup>2</sup> en hombres <sup>73</sup> <11.4 kg/m <sup>2</sup> en mujeres <sup>73</sup>	
<b>Evaluación bioquímica</b>		
Variable <sup>72, 94</sup>	Rangos para población general <sup>133, 134, 135</sup>	Puntos de corte específicos para pacientes con cáncer <sup>81, 133 135</sup>
<b>Glucosa</b>	70-100 mg/dL	
<b>Leucocitos</b>	4 500 – 10 800/mm <sup>3</sup>	
<b>Linfocitos</b>	20-50%	
<b>Hemoglobina</b>	12-16 g/dL mujeres 13-18 mg/dL hombres	Hb >12 g/dL
<b>Hematocrito</b>	♂ 42-52% ♀ 37-47%	
<b>Estado de nutrición del folato</b>	Folato eritrocitario 150-450 ng/mL	
<b>Estado de nutrición de cobalamina</b>	Ácido metilmalónico sérico 73-271 nmol/L	
<b>Estado de nutrición de hierro</b>	Saturación de transferrina ♂ 20-50% ♀ 15-50%	

	Ferritina ♂ 12-300 ng/mL ♀ 10-150 ng/mL	
	Capacidad total de fijación de hierro 250-460 µ/dL	
	Volumen corpuscular medio 80-95 fL	
<b>Estado de nutrición de vitamina D</b>	25-hidroxivitamina D sérica 30-100 ng/mL	40–60 ng/mL
<b>Selenio</b>	110-130 µg/L	130 and 150 µg/L
<b>Sodio</b>	136-145 mEq/L	
<b>Potasio</b>	3.5-5.0 mEq/L	
<b>Calcio</b>	9-10.5 mg/dL	
<b>Cloro</b>	96-105 mEq/L	
<b>Magnesio</b>	1.3-2.1 mEq/L	
<b>Fósforo</b>	3.0-4.5 mg/dL	
<b>Creatinina</b>	0.5-1.1 mg/dL mujeres 0.6-1.2 mg/dL hombres	
<b>Urea</b>	20-40 mg/dL	>8 mg/dL disminuye el riesgo de mortalidad significativamente <8 mg/dL aumenta el riesgo de mortalidad significativamente
<b>BUN</b>	10-20 mg/dL	
<b>Ácido úrico</b>	3-6.6 mg/dL	
<b>Alanino aminotransferasa</b>	<41 UI/L	
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	<37 UI/L	
<b>Fosfatasa alcalina</b>	30-110 U/L	
<b>Bilirrubina total</b>	<1.2 mg/dL	
<b>Bilirrubina indirecta</b>	<0.2 mg/dL	
<b>Bilirrubina directa</b>	<1 mg/dL	
<b>Tiempo de protrombina</b>	25-38 s	
<b>Albúmina</b>	3.5-5.0 g/dL	>3.0 mg/dL
<b>Proteína C reactiva</b>	<0.5 mg/dL	> 5.0 estado proinflamatorio
<b>Colesterol total</b>	<200 mg/dL	
<b>Triglicéridos (*)</b>	<150 mg/dL	Normal
	150-199 mg/dL	Limitiforme
	200-499 mg/dL	Alto
	≥ 500 mg/dL	Muy alto

<b>Pruebas de malabsorción</b> <sup>94, 133</sup>	
Grasa fecal (recolección de 72 horas)	<7g = normal >7 g= anormal
Prueba de Sudan (grasa fecal)	Normal= 1+ Ligeramente elevado= 2+ Definitivamente elevado= 3+
Sangre oculta en heces	

## Evaluación clínica<sup>72</sup>

Pronóstico (\*)<sup>85,89</sup> (ANEXO 8)  
 Estadio de la neoplasia (\*)  
 Enfermedades concomitantes  
 Presencia de infecciones  
 Principal terapia médica  
 Medicamentos prescritos (con enfoque en esteroides, acetato de megestrol, esteroides anabólicos e inmunoterapia)<sup>89</sup>  
 Procedimientos médicos realizados en los últimos 30 días  
 Estudios médicos programados  
 Consumo de medicamentos de libre venta  
 Consumo de medicinas herbales o productos de medicina alternativa  
 Respuesta a tratamiento  
 Toxicidad/Efectos adversos asociados al tratamiento con enfoque en estado nutricional (ANEXO 9)  
 Prueba de mecánica de deglución  
 Estudios de tránsito intestinal  
 Pruebas de vaciamiento gástrico  
 Funcionalidad<sup>85</sup> (ANEXO 10)  
 Densitometría ósea (resección gástrica)<sup>94</sup>  
 Ángulo de fase (\*) >5.9 en mujeres con cáncer colon<sup>80</sup>  
 Antecedentes de cuadros de malabsorción  
 Antecedente de consumo de laxantes  
 Temperatura, episodios previos de fiebre  
 Signos de deshidratación: turgor de la piel, estado de las mucosas.

<b>SÍNTOMAS DE IMPACTO EN LA NUTRICIÓN (ANEXO 11)</b> <sup>72, 89, 93, 94, 133</sup>		
Náuseas	Vómito	Reflujo (Esofagotomía y gastrectomía)
Constipación, Estreñimiento Características de evacuaciones <b>(ANEXO 12)</b>	Diarrea (Número de evacuaciones, aspecto, severidad de cuadros, volumen, duración, alimentos y xenobióticos que favorecen el cuadro)	Gasto neto por la ostomía/ileostomía (aumentos inesperados)
Incontinencia fecal (Cáncer de colon y recto)	Dispepsia	Dolor/calambres abdominales
Saciedad temprana	Disfagia	Odinofagia
Alteración en la percepción de sabores (Ageusia, hipogeusia, disgeusia, pantogeusia)	Alteración en percepción de olores (Anosmia, hiposmia, disosmia, agnosmia, pantosmia)	Xerostomía/boca seca.
Aftas	Mucositis	Irritación periodontal
Inflamación	Distensión abdominal	Dolor de garganta
<b>Apetito/ Cambios en apetito (ANEXO 13)</b>	<b>SNAQ<sup>85</sup></b> ≤ 14 puntos: riesgo significativo de presentar pérdida de peso de al menos 5% en 6 meses. 20 puntos= sin anorexia 13-19 puntos= anorexia 11-12 puntos= 8-10 puntos= 6-7 puntos= 1-5 puntos=	

<b>EXAMEN FÍSICO CENTRADO EN LA NUTRICIÓN</b> <sup>72, 89, 133</sup>		
Presencia de edema	Pérdida de tejido adiposo subcutáneo	
Presencia de úlceras por presión	Dentición	
Pérdida de masa muscular	Estado de hidratación (turgencia de la piel)	
Apariencia de piel, labios, lengua, uñas, cavidad oral, cabello (ANEXO 14)		
<b>INDICADORES</b> <sup>72, 133, 136</sup>		
<b>Tensión arterial</b>	<130/85 mmHg	Normal
	>140/90 mmHg	Hipertensión
	- 25 mm Hg al cambiar de posición	Hipotensión ortostática
<b>Presión arterial media</b>	>70 mg Hg para mantener aporte enteral	
<b>Frecuencia respiratoria</b>	14-20 respiraciones/min.	
<b>Frecuencia cardíaca (pulso radial)</b>	60-100 pulsos/min.	Normal
	<60 pulsos/min.	Bradycardia
	>10 pulsos/min.	Taquicardia
<b>Estado hídrico</b>	Osmolaridad → 285- 295 mOsm/L Densidad urinaria específica → 1.003-1.03 Osmolaridad urinaria → 200-1200 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	
<b>Fuerza de empuñadura (ANEXO 15)</b>	Percentil Interpretación <sup>130</sup>	
	<25	Fuerza de empuñadura disminuida
	25-75	Adecuada fuerza de empuñadura
	>75	Adecuada fuerza de empuñadura
<b>Presencia y severidad de caquexia (*)</b>	<b>Escala CASCO</b> <sup>85</sup> (ANEXO 16) caquexia leve (<25 puntos) caquexia moderada (>26 a <50 puntos) caquexia severa >51 a <75 puntos) y fase terminal (>76 a 100 puntos)	

Se puede integrar la valoración global subjetiva, la valoración global subjetiva generada por el paciente o el Minimal Nutritional Assessment (MNA) como una herramienta validada para la valoración nutricional y detección de desnutrición. La puntuación indicada para iniciar soporte nutricional es C. (ANEXO 17)

<b>Evaluación dietética</b>	
Consumo promedio de alimentos <sup>89</sup>	
Consumo promedio de bebidas y/o líquidos <sup>89</sup>	
Consumo de energía <sup>89</sup>	
Consumo de proteínas <sup>89</sup>	
Adecuación del consumo/aporte de macronutrientes <sup>89</sup>	
Adecuación del consumo/aporte de micronutrientes <sup>89</sup>	
Aporte real a partir de nutrición enteral <sup>89</sup>	
Aporte real a partir de nutrición parenteral <sup>72</sup>	
Otras fuentes de energía (propofol, soluciones glucosadas, etc.) <sup>72</sup>	
Cambios en consistencia, texturas y/o temperatura de alimentos <sup>72</sup>	
Cambios en tipo de alimentos consumidos <sup>72</sup>	
Empleo/consumo/adequación de complementos alimenticios <sup>72</sup>	
Intolerancias alimentarias <sup>72</sup>	
Alimentos restringidos <sup>72</sup>	
Antecedente de consumo de edulcorantes artificiales <sup>89</sup>	
Aversiones alimentarias <sup>89</sup>	
Intolerancias alimentarias <sup>89</sup>	
Alergias alimentarias <sup>89</sup>	
<b>Déficit energético diario</b> <sup>69, 75</sup>	75% durante <1 mes → consumo moderadamente bajo ≤ 75% por 1 mes o más → consumo severamente bajo *Consumo <60% por más de 10 días = pacientes con riesgo nutricional severo que requieren soporte nutricional.

## Evaluación del estilo de vida<sup>72, 85, 94, 136</sup>

Aptitud física/funcionalidad y actividades de la vida diaria (ANEXO 18)	Red de apoyo (*)
Calidad de vida (*). (ANEXO 19)	Nivel socioeconómico (*)
Acceso a alimentos (*)	Cambio o alteración en los días de tratamiento
Habilidades para cocinar (*)	Número de hospitalizaciones
Tiempo destinado a comer (*)	Días de hospitalización
Fatiga *(ANEXO 20)	Calidad del sueño (Cáncer de colon y recto)
Depresión/ansiedad/estrés (ANEXO 21)	Dolor *(ANEXO 22)

## REQUERIMIENTOS

### Energía

**REVISIÓN DE LA LITERATURA:** Se ha especulado que los factores proinflamatorios y otros componentes moleculares producidos por el tumor podrían ejercer acción sobre vías del metabolismo energético por lo que es importante la comprensión del grado y condiciones inflamatorias en las neoplasias que pudieran favorecer el hipermetabolismo<sup>137</sup>.

El GET en el paciente con cáncer ha sido desde hace tiempo motivo de gran interés y controversia; considere la evolución clínica de la enfermedad que supone desnutrición, pérdida de peso y caquexia por lo que sería lógico pensar en aumento de los requerimientos energéticos (si dejamos pasar por alto las alteraciones ya documentadas en el metabolismo intermedio). Buscando la evidencia que sustente la relación entre pérdida de peso y cambio en el gasto energético de sujetos con cáncer muchos grupos de investigadores han realizado ensayos clínicos con resultados variados, diversos y hasta contradictorios; el común denominador de los hallazgos es que los pacientes con neoplasias gastrointestinales muestran aumento del GET (cáncer de esófago, estómago, páncreas y hepatocarcinoma celular) salvo por el caso de los pacientes con CCR en quienes no se ha documentado una alteración o incremento<sup>137</sup>.

En un meta-análisis publicado en 2016, se documentó que los pacientes con neoplasias de cabeza, cuello, esófago y páncreas presentaban elevación del gasto energético corregido por MLG (21.06 kJ/kg neto y 9.51 MLG /día). Los pacientes con neoplasias hepáticas mostraron el mayor incremento del gasto energético (+22.68 kJ/kg MLG /día) en cambio los sujetos con cáncer gástrico y de colon y recto la elevación fue mínima (1.99 kJ/kg MLG/día)<sup>137</sup>.

## RECOMENDACIONES

**ESPEN 2016** → CI o 25 a 30 kcal/kg/día, considerar el nivel de aptitud física<sup>75</sup>.

**Guías para pacientes con cáncer de cabeza y cuello** → 30 a 35 kcal/kg/día<sup>129</sup>.

Para estimar el gasto energético total es importante considerar el gasto energético en reposo obtenido por fórmulas empleadas para individuos sin cáncer, el gasto de energía por actividad física considerando factores de actividad física empleados en individuos sin cáncer y efecto térmico de los alimentos<sup>137</sup>.

**Fuerza de recomendación: Fuerte**

**Nivel de evidencia: Bajo**

## Proteína

**REVISIÓN DE LA LITERATURA:** Las recomendaciones sobre requerimientos de proteína están basadas en estudios experimentales que apuntan a que un mayor aporte de proteínas favorece el anabolismo en pacientes con cáncer. Aún falta evaluar el efecto de los diversos aportes de proteína en desenlaces importantes para el paciente más allá de sólo resultados de estudios metabólicos<sup>75</sup>.

Existen recomendaciones a nivel internacional de aportes diarios de proteína, pero ninguna hace referencia al peso que se debe de emplear para la estimación de proteína diaria por lo que se requiere de un juicio clínico que considere todas las características del paciente así como una evaluación constante de los efectos de dicha intervención más allá de encasillarse en recomendaciones puntuales. Considere que aunque existen alteraciones en el metabolismo intermedio de hidratos de carbono, proteínas y lípidos los pacientes oncológicos continúan con vías anabólicas de proteínas aunque a rangos menores y mediante procesos menos eficientes que en sujetos sanos<sup>75</sup>.

Hay autores que recomiendan aportes de hasta 2 g/kg/día si los pacientes son adultos mayores y/o presentan inflamación sistémica importante o en casos de inactividad física, factores que se han relacionado con resistencia a anabolismo. Esta recomendación favorece un balance nitrogenado positivo. En este punto es importante mencionar que el aporte mínimo recomendado para paciente con cáncer es de 1.0g/kg/día<sup>75</sup>.

En el caso de pacientes con pre-caquexia se recomienda aportar 1.5g/kg/día para atenuar la pérdida de peso y el desgaste muscular<sup>138</sup>. En tanto que la recomendación durante la etapa de caquexia se fija en 1.4 g/kg/día logrando la atenuación de la pérdida de peso siempre y cuando el aporte energético se adecuado<sup>139</sup>.

En el más reciente consenso del International Protein Summit (abril, 2017) comparan al síndrome catabólico con inflamación asociada (PICS por sus siglas en inglés) con las condiciones crónicas del paciente oncológico, considere que la caquexia asociada al cáncer es un estado inflamatorio; aceptando dicha comparación, el International Protein Summit sugiere aportar de 1.2-2.0 g/kg/día en pacientes con **PICS**<sup>140</sup>.

También se han publicado recomendaciones de proteína durante el proceso de RT y QT las cuales fijan el aporte en 1.2 g/kg/día a la par de hacer una anotación muy importante "dicha recomendación tendrá que ajustarse en el caso de pacientes con obesidad mórbida, con desnutrición severa o en el periodo perioperatorio"<sup>136</sup>.

En el caso de pacientes oncológicos que presentan lesión renal aguda o crónica se recomienda el aporte de 1.0 y máximo 1.2 g/kg/día<sup>75</sup>. Sin embargo en el contexto de la falla renal aguda en el paciente crítico se recomienda un aporte de 1.2-2.0 g/kg/día<sup>140</sup>.

Finalmente, el paciente con cáncer en estado crítico debe considerarse como una entidad diferente a las descritas en este texto, para quienes las necesidades de proteína son diferentes, la recomendación actual es de 1.5 a 2.0 g/kg/día, las cuales se tendrán que adecuar, aún más, si el paciente tiene obesidad o es un adulto mayor<sup>138</sup>. El International Protein Summit (2017) considera que en estos casos, adulto mayor y paciente con obesidad en estado crítico el requerimiento podría elevarse hasta 2.5 g/kg/día<sup>140</sup>.

---

## RECOMENDACIONES <sup>72</sup>

**ESPEN 2016** → 1.2-1.5g/kg/día  
**Fuerza de recomendación: Fuerte**  
**Nivel de evidencia: Moderado**

Aporte mínimo 1.0 g/kg/día    Aporte máximo 2.5 g/kg/día

---

## **Micronutrientes**

**REVISIÓN DE LA LITERATURA.** Las recomendaciones publicadas el año pasado por ESPEN nos hacen ver la importancia de cubrir la ingesta diaria recomendada de todos los nutrientes en estos pacientes haciendo hincapié que dietas insuficientes en energía, caso común en el paciente oncológico, ya sean vía oral, enteral o parenteral por lo general son insuficientes en micronutrientes por lo que la recomendación es cubrir la IDR del paciente oncológico, esta aseveración aplica por igual al paciente en QT o RT. Por otra parte subrayan evidencia de ensayos clínicos aleatorizados así como de cohorte donde se ha observado que la suplementación a dosis superiores del IDR no ha mostrado beneficios en desenlaces clínicos importantes para los pacientes como recurrencia del tumor primario e incluso se han evidenciado efectos deletéreos asociados a estas intervenciones<sup>75</sup>.

Incluso se ha postulado que la suplementación con antioxidantes es una intervención que merma el efecto terapéutico de la QT y RT por lo que hay voces a favor de evitar esta práctica. Sin embargo la evidencia al respecto sostiene que la suplementación de micronutrientes disminuye los efectos secundarios asociados al tratamiento a la par de mejorar el apego al mismo. Incluso la American Institute for Cancer Research asevera que es recomendable cubrir la IDR de los micronutrientes en cualquier fase de la atención del paciente oncológico evitando prescribir suplementos que contengan antioxidantes en dosis cercanas al límite superior tolerado de consumo (UL por sus siglas en inglés) (tabla 22)<sup>135</sup>.

La suplementación de vitamina E, calcio, magnesio, L-carnitina, glutamina y glutatión no presenta una eficacia comprobada o ha mostrado poca eficiencia en prevenir o mejorar síntomas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia<sup>72</sup>.

Considerando la fisiopatología y los efectos del tratamiento médico (interacción fármaco-nutriente, merma en la absorción intestinal, aumento del catabolismo o disminución de las reservas corporales) se subraya la importancia de cubrir la IDR de vitamina D, cobalamina, hierro y folatos (tabla 22)<sup>72, 135</sup>.

---

### **RECOMENDACIONES**

**ESPEN 2016** → Cubrir los aportes de vitaminas o minerales en cantidad similares o aproximadas a la IDR, evitando aportar altas dosis de micronutrientes en ausencia de deficiencias específicas<sup>75</sup>.

**Fuerza de recomendación: Fuerte**<sup>75</sup>

**Nivel de evidencia: Bajo**<sup>75</sup>

---

**Tabla 22. Ingesta diaria recomendada y límite superior tolerado de micronutrientos relevantes para el paciente adulto con neoplasias gastrointestinales<sup>135, 141</sup>**

Nutrientos	IDR (población general)	IDR (paciente oncológico)	UL (población general)
Cobalamina(µg/día)	2.4 mujeres 2.4 hombres		SD
Ácido fólico (µg/día)	400 mujeres 400 hombres		1 000 mujeres 1 000 hombres
Vitamina D (µg/día)	15-20 mujeres 15-20 hombres	40-60 UI/kg/día o hasta lograr valores séricos entre 40–60 ng/mL	100 mujeres 100 hombres
Vitamina E (mg/día)	15 mujeres 15 hombres		1 000 mujeres 1 000 hombres
Vitamina C (mg/día)	75 mujeres 90 hombres		100 mujeres 100 hombres
Vitamina A (µg/día)	700 mujeres 900 hombres		3 000 mujeres 3 000 hombres
Hierro (mg/día)	18 mujeres 8 hombres		45 mujeres 45 hombres
Selenio (µg/día)	55 mujeres 55 hombres	Suplementación para lograr valores séricos de 130 and 150 µg/L	400 mujeres 400 hombres
Zinc (mg/día)	11 mujeres 8 hombres		40 mujeres 40 hombres
Mg (mg/día)	320 mujeres 420 hombres		350 mujeres 350 hombres

SD: sin dato

### Diagnóstico Nutricio

Con los datos de la evaluación nutricia se realizará un diagnóstico nutricional donde se puntualice la principal alteración en el consumo o aporte de energía o macronutrientos, alteración en la composición corporal, en el acceso o utilización de sustratos energéticos, resaltando la posible causa a esa alteración y mencionando los principales signos y síntomas que evidencian esa alteración.

Este punto del proceso de atención nutricional es fundamental pues es el resultado del análisis juicioso de todos los datos recolectados durante la documentación del caso, es también el resultado de un proceso cognitivo que genera conexiones entre el conocimiento previo sobre el proceso de alimentación y nutrición y las causas observadas en cada caso en particular.

## CAPÍTULO VIII INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

- ★ Objetivos de la intervención nutricional<sup>63, 72, 75</sup>
- ★ Atenuar o disminuir los síntomas de impacto nutricional.
- ★ Preservar o prevenir la pérdida de masa libre de grasa.
- ★ Preservar o prevenir la pérdida de peso.
- ★ Mantener o mejorar el consumo de alimentos.
- ★ Mantener o aumentar el consumo de energía y proteína.
- ★ Aminorar o atenuar alteraciones metabólicas.
- ★ Preservar o ayudar a mantener aptitud física.
- ★ Disminuir el riesgo o interrupción de la terapia médica.
- ★ Mejorar la calidad de vida.
- ★ Atenuar o ayudar a regular la respuesta inflamatoria.
- ★ Reducir la fatiga.
- ★ Reducir los efectos secundarios y complicaciones relacionadas con la nutrición.
- ★ Mejorar la inmunidad y disminuir los riesgos de infección.
- ★ Favorecer la recuperación y bienestar.

### Prescripción de la Alimentación

#### *Prescripción de energía*

*Discusión<sup>72, 74, 75, 136, 137, 142, 143</sup>: Como se evidenció en el apartado correspondiente, hasta el momento las investigaciones que buscan conocer el cambio en el gasto energético en reposo (GER) en los pacientes con cáncer para establecer recomendaciones sobre el aporte ideal de energía para los pacientes con cáncer no han sido concluyentes tal vez debido a que esta variable depende de una serie de factores que hacen complicado predecir su variabilidad en cada paciente; a partir de la evidencia disponible hasta este momento se podría inferir que:*

- *Hasta la mitad de los pacientes con caquexia relacionada al cáncer presentan hipermetabolismo.*
- *Las neoplasias gastrointestinales, en específico el cáncer de esófago, el de estómago y de páncreas son las patologías que presentan aumento en el GER*
- *En pacientes con antecedentes de pérdida de peso, se ha observado la mayor incidencia y en mayor proporción en el aumento del gasto energético.*
- *Pacientes en estadio IV por lo regular presentan aumento en el gasto energético.*
- *El tratamiento de quimioterapia y radioterapia no altera el gasto energético en reposo de los pacientes.*
- *El tratamiento quirúrgico aumenta el GER solo en el periodo postquirúrgico inmediato, después del cual se observa una tendencia a la normalización.*
- *Las neoplasias de hígado son las que presentan el mayor aumento en el GER corregido por MLG seguido del cáncer de esófago y estómago.*
- *Los pacientes con cáncer de colon y recto no experimentan ningún aumento en el GER.*

*Tomando en consideración lo anterior podemos realizar la toma de decisiones dependiendo de la situación clínica de cada paciente sin dejar de lado las recomendaciones de las guías de práctica clínica, por lo tanto considere:*

---

*Pacientes con neoplasias gastrointestinales* → 25 a 30 kcal/kg/día

*Pacientes con neoplasias gastrointestinales postrados en cama con pérdida de peso* → ≥28 kcal/kg/día

*Aporte máximo recomendado* → 35 kcal/kg/día

*\*adecuar considerando el nivel de actividad física, tipo de tumor, estadio, terapia médica y estado nutricional*

---

## **Prescripción de macronutrientos**

### **Proteínas<sup>72, 75</sup>**

*Se recomienda cubrir el 100% de la recomendación de proteína dependiendo del tipo de tumor, estadio de la neoplasia, tipo de tratamiento, situación clínica, pronóstico y condiciones agudas que alteren el metabolismo y las necesidades del paciente.*

---

### **Hidratos de carbono y lípidos**

*Discusión<sup>75, 144, 145, 146, 147, 148</sup>: Se ha apuntado que dietas que favorecen niveles de glucosa elevados tienden a favorecer angiogénesis tumoral en tanto que en otros estudios se ha evidenciado aumento de la mortalidad. Hasta el momento no hay evidencia con rigor metodológico suficiente para hacer una recomendación en adultos.*

*Incluso se ha publicado la asociación entre el consumo de dietas ricas en hidratos de carbono y alimentos con alta carga glucémica con aumento en la recurrencia y mortalidad de la neoplasia (HR 1.97; 95% IC, 1.39-2.79) y aumento en mortalidad general (HR 1.74; 95% IC, 1.20-2.51). Además también hay datos que asocian el consumo de más de 2 porciones de bebidas azucaradas al día con un incremento en la recurrencia de cáncer cuando se compara con sobrevivientes que consumen menos de 2 porciones por mes (HR 1.75; 95% IC, 1.04-2.94).*

*En algunos estudios metabólicos se han administrado lípidos con una proporción del 60% al 80% del GER con resultados positivos para el paciente; actualmente se evalúan los efectos de dieta cetogénica durante el periodo de QT y/o RT; los ensayos clínicos aleatorizados suponen, en su mayoría, un periodo de 2 días previos al inicio de la RT o QT y se continúa por 5 semanas con una dieta 90% lípidos, 2% HC y 8% de proteínas (0.7 g/kg/día en una persona de 70 kg) y un aporte energético de 34 kcal/kg/día (para una persona de 70 kg) los resultados publicados hasta el momento sugieren una reducción del tumor, mejor tolerancia al tratamiento y mejor aptitud física.*

*En la última revisión sistemática al respecto se puede observar que la evidencia científica hasta el momento no es lo suficientemente fuerte (casos y controles, prospectivos, tamaños de muestra reducidos, falta de seguimiento en más del 20% de la muestra, falta de cegamiento y de grupo control) y que los resultados de estos ensayos, 15 ensayos en pacientes con neoplasias (uno de ellos con el 100% de pacientes con neoplasias gastrointestinales) evidencian efectos secundarios a la dieta con detrimento directo en la calidad de vida del paciente. Se observó que dietas con hasta el 50% del valor energético total en forma de lípidos se asociaron con menores efectos adversos y mayor apego de la cohorte.*

*Hasta el momento no hay una recomendación puntual sobre los gramos o porcentaje de hidratos de carbono y lípidos en el paciente oncológico.*

En población general se recomienda un rango de lípidos del 20 al 35% en mayores de 18 años manteniendo una proporción de  $\Omega 6$ :  $\Omega 3$  máxima de 8:1. En el caso de los hidratos de carbono se recomienda una proporción de 45 hasta 65% del valor energético total (VET).

Partiendo de estas recomendaciones se debe puntualizar que en personas con cáncer o sobrevivientes del cáncer se recomienda mantener una mayor proporción de lípidos que de hidratos de carbono para emplear a favor del paciente los desajustes en el metabolismo intermedio, mantener una carga glicémica baja, aprovechar la lipogénesis potenciada y aportar dietas de mayor densidad energética.

---

*Aportar **hidratos de carbono** en una proporción que evite alteraciones en la glucemia de los pacientes (hipoglucemias, hiperglucemias)*

*Aportar **lípidos** en una mayor proporción que en población general*

---

## **Prescripción de micronutrientos**

### **Nutrientos inorgánicos**

---

*Cubrir recomendaciones diarias a menos que exista una condición de deficiencia comprobada<sup>136</sup>.*

*Evitar exceder la IDR de ácido fólico especialmente en pacientes con cáncer de colon y recto<sup>124</sup>.*

*Asegurarse de que la prescripción cubra el IDR de calcio<sup>49</sup>*

*Cubrir los requerimientos de vitamina D especialmente en pacientes con cáncer de colon y recto<sup>49</sup>.*

*Evitar la suplementación excesiva (UL) de vitamina A, vitamina C, vitamina E y  $\beta$ -carotenos<sup>75</sup>.*

*Sobre todo en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello ( $\beta$ -carotenos, 400 UI/d y  $\alpha$ -tocoferol 30 mg/d)<sup>129</sup>*

*Prescribir suplementos vitamínicos que tengan dosis similares a las RDA*

*Suplementar B12 (IV o VO) en pacientes postgastrectomía<sup>49</sup>*

**Nutrición parenteral** → *cubrir el 100% de las recomendaciones, en pacientes con soporte nutricional superior a una semana<sup>75</sup>.*

---

## **Prescripción de líquidos**

Discusión<sup>143</sup>: En personas con cáncer hay una sobreexpresión de hormona antidiurética esto debido a procesos inherentes a las células neoplásicas, debido a la presencia de náuseas o por efecto de medicamentos como la morfina. Por otra parte la disminución de la masa celular observada en estados de desnutrición o caquexia desencadena disminución del líquido intracelular a la par de cambios en la osmolaridad sérica lo que ocasiona una disminución en la excreción de agua libre, sin modificaciones

en la producción de agua en las rutas metabólicas. Además hay disminución de las pérdidas insensibles de agua asociado a menor actividad física<sup>75</sup>.

No existe un método infalible para la estimación de requerimientos, considere que la estimación por kilogramos de peso corporal tienden a sobreestimar las necesidades hídricas, en tanto que un aporte de líquidos considerando el aporte energético parecen generar menor sobreestimación<sup>143</sup>.

---

*Aporte máximo de 30 mL/kg/día*

*Aporte moderado en caso de administración de morfina, náuseas o en caso de caquexia.*

---

## **Estrategias para la Alimentación**

### **DIETOTERAPIA/CONSEJERÍA NUTRICIONAL**

La dieta debe evitar restricciones de energía; al contrario se debe de optar por dietas con alta densidad energética con el objetivo de lograr un balance energético positivo que a la vez ayudará a disminuir la inflamación sistémica<sup>143</sup>.

Esta debe considerar las preferencias socioculturales de cada paciente, favoreciendo el consumo de dietas suficientes en macronutrientes y micronutrientes a la par de ofrecer cualidades sensoriales agradables sin que se merme la calidad de vida del paciente por seguir recomendaciones nutricionales estrictas<sup>75</sup>.

A la par de desalentar el consumo de elementos o patrones de alimentación que alteren la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, resultados de estudios observacionales relacionan el consumo de dietas tipo occidentales, definidas como ricas en carne roja, grasas, cereales sin fibra y postres, con 3 veces más riesgo de recurrencia o muerte (HR 3.25, 2.04-5.19) que pacientes que consumen una dieta baja en carne roja, grasas, cereales refinados y postres<sup>124</sup>. El consumo elevado de carne roja y carne procesada de los pacientes con cáncer (definido como 4.7 porciones/día) antes y después del diagnóstico se asoció con incremento de la mortalidad asociada a la neoplasia (HR 1.79, 95 % IC, 1.11-2.89) en comparación con aquellos que tenían un consumo menor (4.1 porciones/día)<sup>145</sup>.

En lo que respecta al consumo de leche, consumo de 7 porciones/semana se relacionan con menor mortalidad general en comparación con aquellos sobrevivientes de consumían <1 porción/semana (HR 0.72; 95% IC, 0.55-0.94). Específicamente el consumo de calcio se relaciona con menor mortalidad general comparada con menor consumo de calcio en sobrevivientes<sup>145</sup>. A continuación se presentan estrategias de alimentación específicas a complicaciones asociadas al tratamiento, a la enfermedad o considerando situaciones clínicas comunes en esta población.

#### **Consejería para aumentar aporte de energía y proteína en la dieta<sup>150</sup>:**

- Identificar con el paciente fuentes de proteína (carne, pescado, aves de corral) y hacer hincapié en consumir por lo menos 1 vez al día.
- En caso de alteración en la percepción de sabor recomendar fuentes alternativas de proteína (huevo, lácteos, leguminosas, oleaginosas o bien marinar las carnes en jugos de cítricos o en vino para enmascarar el sabor).

- En caso de disfagia asegurar consumo de proteína modificando la textura de las principales fuentes de este nutrimento (puré de carne, huevos tibios o revueltos, puré de frijoles, crema de cacahuete o sopa de lentejas o frijoles).

### **Perioperatorio**

- Limitar el ayuno pre-quirúrgico en pacientes sin riesgo de aspiración a 2 horas de ayuno para líquidos y 6 horas de ayuno para sólidos<sup>149</sup>.
- Aportar un bolo de 800 mL de líquidos que contengan hidratos de carbono al 12.5% previo a la cirugía, excepto en pacientes con diabetes mellitus. Posteriormente 400 mL en las dos horas siguientes al procedimiento<sup>149</sup>.
- Reiniciar nutrición/alimentación posquirúrgica durante las primeras horas; esta deberá ser ajustada a la tolerancia y tipo de cirugía ejecutada<sup>72, 151</sup>.
- Iniciar NET en las primeras 24 horas post-quirúrgicas o tan pronto sea posible, si las condiciones clínicas lo permiten, como parte del protocolo ERAS<sup>72, 151</sup>.

### **Síndrome de dumping/post gastrectomía<sup>109, 151</sup>**

- Comidas pequeñas y frecuentes.
- Alto aporte de fibra y proteínas, bajas en hidratos de carbono.
- Evitar combinar líquidos y bebidas con alimentos.
- Restricción de alimentos o productos ricos en hidratos de carbono simples.

### **Tratamiento de diarrea<sup>115</sup>**

- Determinar severidad y presencia de factores de riesgo adicionales para diferenciar aquellos con cuadros complicados y no complicados.
- Rehidratación oral agresiva con sueros que contengan cloruro de sodio y azúcar.
- Eliminar medicamentos o suplementos que puedan perpetuar la diarrea (laxantes, suavizantes de heces fecales, aloe, ginseng siberiano, semillas de plantago, coenzima Q10, té verde, altas dosis de vitamina C).
- Recomendar dieta BRAT (plátano, arroz, manzana y pan).
- Limitar el consumo de frutas y verduras frescas
- Evitar bebidas con cafeína (estimulantes).
- En diarrea severa indicar el consumo de dieta de líquidos claros hasta resolución.
- Evitar los siguientes alimentos: lácteos en general, alimentos condimentados, alimentos ricos en fibra insoluble o ricos en grasas o jugo de naranja, hasta que resuelva el cuadro
- Dieta en comidas pequeñas y frecuentes<sup>152</sup>.
- Evitar alimentos con lactosa<sup>152</sup>.
- Cubrir 3000 mL/día de líquidos (jugos, gelatinas, té, agua de sabores)<sup>152</sup>.
- La glutamina vía oral administrada de manera profiláctica ha mostrado un beneficio modesto en la duración de episodios de diarrea, menor necesidad de loperamida aunque sin impacto en la severidad de los episodios diarreicos<sup>152</sup>.

\* No hay evidencia sobre el beneficio de probióticos para la prevención y/o tratamiento de la diarrea asociada a QT<sup>152</sup>.

\* El empleo de enzimas pancreáticas en altas dosis tras cuadros clínicos de esteatorrea no está justificado en pacientes post-gastrectomía<sup>149</sup>.

### **Disgeusia<sup>153</sup>**

- Si la mucosa oral está en buenas condiciones, puede recomendarse agregar sazonadores de sabores intensos como limón, picantes, pepinillos, salsas, orégano u otras especias.
- Servir los alimentos calientes para estimular el sentido del olfato.

- Previo a consumir alimentos o cuando el paciente lo requiere recomendarle chupar un limón, mentas o mascar goma para ayudar a eliminar el resabio o malos sabores.
- Si el plan de alimentación incluye SVO recomendar cambiar frecuentemente de sabor para evitar saturar o fatigar las papilas gustativas.
- Recomendar emplear utensilios de plástico en caso de que el paciente experimente sabores metálicos durante la comida.

### **Náusea y vómito**<sup>152, 153</sup>

- Comidas pequeñas y frecuentes
- Recomendar comer despacio
- Favorecer el consumo de alimentos y bebidas fríos, evitando aquellos muy calientes.
- Evitar consumir líquidos junto con las comidas principales.
- Preferir el consumo de alimentos con olor neutro
- Preferir consumir alimentos secos
- Evitar omitir tiempos de comida.
- Recomendar dejar colaciones cerca de la cama para favorecer mayor consumo de alimentos.
- Recomendar bebidas a base de lácteos descremados.
- Evitar alimentos condimentados o que contengan cafeína o con olores muy fuertes.
- Evitar consumir alimentos 2 horas antes de las sesiones de QT o RT.
- Recomendar consumir té de jengibre o jengibre caramelizado dos días antes y dos días después de las sesiones de Qt o RT o bien en episodios de mayor sintomatología.

### **Constipación**<sup>152</sup>

- Aumentar el aporte de líquidos a partir de agua, té, agua de frutas, jugos
- Recomendar consumir líquidos fríos.
- Aumentar el consumo de cereales y productos altos en fibra.
- Favorecer el consumo de frutas como papaya, naranja o ciruelas y desalentar el consumo de frutas como guayaba o plátano.
- Aumentar gradualmente el contenido de fibra dietética.

### **Manejo de estasis gástrica**<sup>109</sup>

- Comidas pequeñas y frecuentes en el caso de remanentes gástricos pequeños.
- En caso de atonía del músculo gástrico se pueden emplear procinéticos (metoclopramida o eritromicina).

### **Manejo de esofagitis por radiación**

- Modificación de la consistencia (blanda, puré, sopas o alimentos suaves) para mantener un consumo energético adecuado<sup>108</sup>.
- Distribuir alimentos en comidas pequeñas y frecuentes<sup>108</sup>.
- Evitar alimentos muy calientes o muy fríos<sup>108</sup>.
- Evitar el consumo de alcohol, café, alimentos o bebidas muy condimentados o ácidos, alimentos duros (tostadas por ejemplo) o alimentos ricos en grasa<sup>108</sup>.

\* No hay evidencia fuerte sobre intervenciones de consejería nutricional óptimas para disminuir morbilidad en pacientes con enteritis por radiación<sup>150</sup>.

T

**Xerostomía**<sup>152, 153</sup>

- Evitar recomendar alimentos secos y/o duros, optar por alimentos suaves con aderezos o bien en puré.
- Optar por alimentos fríos, caramelos de frutas, paletas y chicles.
- Cubrir requerimiento de agua (25-30 mL/kg/día).
- Acompañar alimentos con bebidas de preferencia jugos de cítricos.
- Recomendar el uso de popotes para consumir líquidos.
- Estimular la salivación consumiendo jugo de limón.
- Consumir pequeños tragos de agua a lo largo del día.
- Recomendar uso de sustitutos comerciales de saliva o bien ofrecer la opción de productos caseros que los puedan sustituir. (el agua de cocción de nopales, con caducidad de 24 horas).
- Recomendar chupar hielos a lo largo del día.
- Realizar bocados pequeños de alimentos seguidos de tragos de bebidas.
- Evitar bebidas que contengan alcohol o cafeína.

**Mucositis oral**<sup>152, 153</sup>

- Modificar la temperatura, consistencia, acidez y sabor de los alimentos y bebidas dependiendo de la severidad de los síntomas.
- Dividir el plan de alimentación en comidas pequeñas y frecuentes
- Favorecer el consumo de alimentos ricos en proteínas y lípidos
- Favorecer el consumo de alimentos suaves, fáciles de masticar o bien semi-sólidos con sabores tenues y a temperatura ambiente (evitar alimentos muy fríos o muy calientes)
- Evitar emplear sazónadores, pimienta, especias y productos ácidos.
- Modificar la consistencia de los alimentos a purés, cremas, licuados o frappes.
- Recomendar el uso de popotes para facilitar el consumo de líquidos y bebidas.
- Cubrir de 2 a 3 litros de líquidos y/o bebidas al día.
- Recomendar consumo de líquidos densamente energéticos.

**Disfagia**<sup>152</sup>

- Modificación de tolerancia con base en la capacidad de deglución.
- Evitar consumir alimentos a temperaturas extremas.
- Excluir alimentos irritantes
- Evitar acostarse después de consumir alimentos.
- Recomendar el uso de espesantes comerciales
- Consumir alimentos en un ambiente tranquilo que permita al paciente prestar plena atención en su alimentación.

**Anorexia**<sup>152, 153</sup>

- Favorecer un mayor consumo de alimentos por la mañana, momento en que es menor el síntoma.
- Recomendar consumir alimentos despacio.
- Dividir el plan de alimentación en comidas frecuentes y pequeñas, recomendar comer pequeñas porciones cada 2 horas.
- Evitar consumir bebidas o líquidos junto con los alimentos.
- Favorecer la variedad de alimentos en el plan de alimentación
- Evitar alimentos cuya preparación implique uso excesivo de grasas (capeado, frito, o empanizado)
- Incluir en el plan de alimentación alimentos preferidos por el paciente.
- Recomendar consumir alimentos cada vez que se sienta apetito.

- Emplear productos que aumentan densidad energética: jaleas, mermeladas, leche condensada, miel, mayonesa o aderezos para ensaladas.
- Emplear productos que aumenten proteínas: queso parmesano, leche en polvo, huevo, o combinar grupos de alimentos: pasta con carnes, vegetales con carnes.
- Una vez que haya comido evitar recostarse para prevenir posibles episodios de reflujo.
- Remarcar la importancia de evitar productos light o bajos en calorías.
- Evaluar la frecuencia, severidad y tratamiento de síntomas como náuseas, constipación y/o dolor no mermen el apetito del paciente.

## SOPORTE NUTRICIONAL

### ¿En quienes implementar el soporte nutricional? (Tabla 23)

- En pacientes con anorexia o SIN asociados a QT o RT<sup>149</sup>.
- En pacientes con desnutrición severa iniciar de inmediato y de preferencia antes de iniciar QT o RT<sup>149</sup>.
- En pacientes que no pueden cubrir vía oral al menos el 60% de su requerimiento energético diario por más de 2 semanas<sup>149</sup>.
- En pacientes con capacidad de deglución alterada o con tránsito intestinal obstruido<sup>154</sup>.
- Iniciar si el paciente tiene desnutrición, pérdida de peso o si se prevé incapacidad/indicación de aporte vía oral por más de 7 días<sup>154</sup>.

Tabla 23. Guía para la práctica clínica del soporte nutricional	
Soporte nutricional	No debe emplearse de manera rutinaria en pacientes con neoplasias sin deterioro del estado nutricional <sup>155</sup> .
	La primera opción serán los suplementos vía oral (SVO) o en su defecto nutrición enteral (NE) <sup>155</sup> .
	Si la nutrición enteral está contraindicada (en caso de mucositis severa, vómito intratable, íleo, malabsorción severa, diarrea refractaria) podrá considerarse NP <sup>155</sup> .
	Considerar progresiones de acuerdo al riesgo de desarrollar síndrome de alimentación <sup>129</sup> . Población en riesgo de presentar síndrome de realimentación <sup>129</sup> : IMC <13 kg/m2 Con historia de pérdida de peso igual o mayor al 20% en un periodo de 3 meses o Antecedente de un consumo nulo de alimentos en los 15 días previos a la valoración.
	En el periodo perioperatorio (cirugías curativas) se debe optar por fórmulas inmunomoduladoras ya sea vía oral sobre todo si son pacientes con tumores del tubo digestivo alto <sup>75</sup> .
	La suplementación intravenosa o enteral de glutamina no ha mostrado beneficio por lo que no está justificado su empleo en el tratamiento o prevención de mucositis asociada a QT y/o RT o de cualquier otra complicación asociada a estos tratamientos <sup>72</sup> .
	En caso de ulceración refractaria o toxicidad severa por radiación hay poca evidencia para suplementación de vitamina A vía oral <sup>108</sup> .

SVO	Quando a través de consejería nutricional no se cubran las metas energéticas.
	Durante ciclos de radioterapia o quimioterapia (IMPERATIVO) <sup>75</sup>
	En el caso de toxicidad intestinal asociada a radiación, para sustituir/complementar la falta de consumo de alimentos vía oral <sup>143</sup> .
	En todos los pacientes en el periodo perioperatorio (7 días) si hay desnutrición o riesgo de ella, sobre todo si es una fórmula inmunomoduladora <sup>151</sup> .
	SVO con arginina, ácidos grasos Ω3, antioxidantes y ácidos ribonucleicos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello previo al inicio de la RT podría disminuir la incidencia y severidad de la mucositis <sup>129</sup> .
	Optar por complementos orales con densidad energética de 2 kcal/ml <sup>143</sup> ..
	Meta promedio 433 kcal/día por medio de SVO <sup>143</sup> .
	Recomendar su consumo entre los tiempos de comidas principales <sup>143</sup> .
	Considerar la suplementación con suplementos de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácidos grasos Ω3 (1-2g/día) o aceite de pescado o complementos que los contengan en un rango de 4-6 g/día si a pesar de la consejería nutricional el paciente continúa perdiendo peso y/o masa libre de grasa <sup>72</sup> . O para favorecer aumento en la masa muscular en pacientes con antecedente de pérdida de peso o riesgo de desnutrición, sobre todo si son fórmulas hiperenergéticas hiperproteicas principalmente durante los ciclos de QT <sup>75, 143, 156</sup> .
NE	Suplementación de aminoácidos ramificados en sobrevivientes de HCC <sup>126</sup> .
	Si la función intestinal está conservada <sup>75</sup> .
	Inicio temprano cuando el consumo vía oral <50% por más de 7 días <sup>151</sup> .
	En pacientes post-quirúrgicos (gastrectomía parcial) con tracto funcional en quienes el consumo sea menor al 75% de sus requerimientos por más de 1 a 2 semanas o bien en pacientes con consumos <500 kcal/día <sup>149</sup> .
	No está indicada de <i>manera rutinaria</i> durante ciclos de RT <sup>154</sup> ..
	Considerarse durante la RT en caso de mucositis y cuando la dietoterapia ha fallado en preservar o recuperar el estado nutricional del paciente (principalmente en neoplasias del tracto superior) <sup>129</sup> .
	Se recomienda la gastrostomía profiláctica en pacientes con neoplasias de tracto superior o cavidad oral con o sin desnutrición, previa al inicio de la RT o quimio-radioterapia <sup>129, 143</sup> .
	Usar de manera profiláctica durante quimio-radioterapia.
	Alimentación a yeyuno podría ser una opción en pacientes con cirugía de páncreas o cirugía de tubo digestivo superior <sup>151</sup> .
Se deben preferir sondas de silicón de hasta 10 French o incluso de menor diámetro si las sondas son de poliuretano, esto con la intención de mejorar la tolerancia a la nutrición enteral <sup>129</sup> .	
NPT	Si el paciente tiene una esperanza de vida asociada a la neoplasia mayor a 2-3 meses y si se espera que esta terapia mejore la calidad de vida del paciente además de que sea acorde a los deseos del paciente <sup>143</sup> .
	En pacientes pre-quirúrgicos con desnutrición moderada o severa por 7 a 14 días previos a la cirugía <sup>72</sup> .
	Indicada en insuficiencia intestinal causada por enteritis por radiación, obstrucción crónica de colon, síndrome de intestino corto, carcinomatosis peritoneal, quilotórax <sup>75</sup> , mucositis severa u obstrucción del tracto digestivo <sup>154</sup> (periodos, generalmente agudos, de toxicidad gastrointestinal causada por QT) en esta situación en específico se ha visto que la NPT comparada con la nutrición enteral presenta mayores beneficios para mantener o prevenir

	desnutrición <sup>143</sup> .
	En pacientes con antecedente de pérdida de peso y que experimenten síntomas de impacto nutricional en el periodo post-gastrectomía <sup>149</sup> .
	En pacientes con carcinomatosis peritoneal <sup>149</sup> .
	En pacientes en quienes tras resección quirúrgica desarrollen síndrome de intestino corto <sup>149</sup> .
	Contraindicada durante ciclos de QT <sup>154</sup> .
	Indicado durante QT solo cuando estos presentan desnutrición y/o son incapaces de cubrir sus necesidades energéticas vía oral o enteral por más de una semana <sup>143</sup> .
	Composición sugerida de lípidos <sup>143</sup> Pacientes con peso estable → ≤2.3g/kg/día de LCT, ≤1.6 de LCT/MCT. Pacientes con pérdida de peso → ≤1.6 g/kg/día de LCT o 0.62 g/kg/día de LCT/MCT. Aporte en general debe de ser de máximo 1 g/kg/día si el soporte nutricional será >30 días. Preferir emulsiones estructuradas (MCT, LCT).
	Si el paciente no está en estado crítico previo a su cirugía puede emplearse glutamina IV 0.5 g/kg/día pre y post –quirúrgico buscando efectos positivos en morbilidad (principalmente infecciosa) <sup>143, 149</sup> .

### Otras recomendaciones

- ✓ En caso de neutropenia fortalecer medidas de higiene en la preparación de alimentos, las dietas neutropénicas no son necesarias<sup>72</sup>.
- ✓ Promover la realización de actividad física combinando ejercicios de resistencia así como ejercicios aeróbicos, incluso durante los ciclos de QT o RT<sup>75</sup>.
- ✓ Previo a la prescripción de ejercicio es importante realizar una valoración de la idoneidad de esta recomendación atendiendo los siguientes puntos: Neuropatías, riesgo de fractura (metástasis a hueso), en caso de ser portador de ostomía reafirmar prácticas de prevención de infecciones asociadas<sup>157</sup>.
- ✓ El riesgo a presentar efectos adversos durante la realización de la actividad física depende del tratamiento actual o previo con QT<sup>158</sup>:
- ✓ Sin antecedente de QT → riesgo bajo
- ✓ Antecedente de QT → Riesgo intermedio
- ✓ Actual QT → Riesgo intermedio
- ✓ Es recomendable canalizar al paciente con NE con un especialista en deglución para evitar que sus capacidades de deglución se deterioren durante este periodo<sup>75</sup>.
- ✓ En caso de xerostomía recomendar hidratar los labios con vaselina o glicerina.
- ✓ En pacientes con xerostomía o mucositis desalentar el empleo de productos de aseo bucal a base de alcohol<sup>152</sup>.
- ✓ En pacientes con xerostomía o mucositis oral remarcar la importancia de la higiene bucal<sup>150, 152</sup>.
- ✓ En pacientes con anorexia recomendar realizar un aseo bucal previo al consumo de alimentos para mejorar la palatabilidad de las comidas<sup>152</sup>.
- ✓ En pacientes con disgeusia recomendar cepillado de dientes y lengua previo a cada tiempo de comida empleando cepillos dentales de cerdas suaves y productos como bicarbonato de sodio y sal<sup>153</sup>.
- ✓ En pacientes con mucositis enfatizar la importancia de auto-monitoreo diario en busca de posibles úlceras; recomendar emplear un cepillo de cerdas suaves así como pasta dental sin sabores intensos (menta); recomendar enjuagues bucales

caseros (1 cucharada de bicarbonato de sodio + q cucharada de sal de mesa disueltos en 500 a 600 mL) cada 2 horas; o bien hacer enjuagues bucales de glicerina con limón<sup>153</sup>.

- ✓ En pacientes con xerostomía enfatizar por igual el empleo de enjuagues bucales caseros además del uso de cepillos dentales de cerdas suaves e incluso recomendar el uso de humidificadores en habitaciones y comedor<sup>153</sup>.
- ✓ En pacientes con náuseas o vómito recomendar usar ropa holgada<sup>153</sup>.

### **Estrategias conductuales**

Es importante combinar la suplementación vía oral o soporte nutricional enteral o parenteral con consejería nutricional para asegurar desenlaces positivos para el paciente y mejorar su calidad de vida<sup>150</sup> sobre todo durante los ciclos de RT y/o QT<sup>143</sup>.

En caso de alteración en la percepción de los beneficios nutricionales, en el estilo de vida, físicos y en general sobre la calidad de vida (principalmente en pacientes del sexo masculino) conjuntar la consejería nutricional con acompañamiento y/o apoyo psicológico<sup>143</sup>.

Evaluar el grado de satisfacción y efecto del tratamiento nutricional sobre la calidad de vida tanto del paciente y del cuidador primario<sup>143</sup>.

### **Educación**

En pacientes con NE domiciliaria es importante remarcar los beneficios de la terapia nutricional en la calidad de vida<sup>143</sup>.

Si el paciente se muestra ansioso o ávido de intentar dietas que curan el cáncer, favorecer una conversación donde se aborden las ventajas y beneficios de un plan de alimentación basado en evidencia y de sus verdaderos alcances; así como tocar los temas sobre los pros y contras de las “dietas-anticáncer”<sup>75</sup>.

## MONITOREO

### *FRECUENCIA*<sup>150</sup>

Consultas de seguimiento previo al inicio de la QT/RT → semanalmente.  
Durante y después de ciclos de RT o QT → al menos cada 15 días durante RT.  
Seguimiento nutricional posterior a RT o QT → quincenalmente las primeras 6 semanas, posteriormente dar un seguimiento regular por 6 meses en aquellos pacientes con soporte nutricional.

En pacientes con caquexia se deberá tener consejería nutricional por lo menos cada 15 días con duración de 15-30 minutos en consultas de seguimiento.

\* La frecuencia del seguimiento se modificará dependiendo del cambio de los objetivos de la terapia nutricional.

### *VARIABLES A EVALUAR*<sup>150</sup>

#### **En pacientes con soporte nutricional:**

- Rehabilitación oral
- Dependencia de la gastro/yeyunostomía.
- Manejo de SIN.

#### **En pacientes con pre-caquexia, caquexia o desnutrición:**

- |   |  |
|---|--|
| - Albúmina  | - Peso   |
| - Glucosa sérica en caso de diabetes              | - Tamizar con EGS-pg                           |
| - Hemoglobina                                     | - Calidad de vida <b>(ANEXO 19)</b>            |
| - PCR   | - Funcionalidad <b>(ANEXO 18)</b>              |
| - Medicamentos                                    | - Frecuencia y severidad de SIN                |
| - Consumo de proteínas y energía promedio por día | - Red de apoyo                                 |
|   | - Necesidad de modificar texturas de alimentos |

## CAPÍTULO IX NUEVAS EVIDENCIAS EN NUTRICIÓN

### *Nutrigenómica en la terapia antineoplásica....o “somos lo que comemos”*

Un campo creciente de investigación, en donde el nutriólogo puede y debería tener más injerencia es en el abordaje preventivo y terapéutico del cáncer a través de fundamentos nutrigenómicos.

Desde hace varios años se han estado realizando investigaciones sobre los posibles efectos de diversos componentes de alimentos sobre rutas metabólicas y su efecto en la expresión o silenciamiento de genes que intervienen directamente en los 6 procesos básicos descritos al inicio de este documento para que la célula neoplásica crezca, se desarrolle, se multiplique e invada otros tejidos<sup>159</sup>.

La complejidad de estas investigaciones y por tanto las posibles intervenciones radica en la gran diversidad de nutrimentos con múltiples efectos epigenéticos y el efecto epigenético del medio ambiente. ¿En qué cantidad se deberían de consumir ciertos alimentos para obtener los mismos resultados observados en los más sofisticados laboratorios de los países desarrollados? Y más aún ¿Será el efecto de un solo nutrimento el causante de los efectos antineoplásicos o más bien la conformación completa de tal o cual alimento?<sup>159</sup>

Lo que es cierto es que hay la creciente incidencia y prevalencia de neoplasias podría ser explicado por el aumento en la esperanza de vida pero no podemos negar el efecto de los dramáticos cambios en el estilo de vida y en los patrones de alimentación han cambiado notablemente disminuyendo el consumo de algunos alimentos que bien podrían tener un efecto a nivel genético en la prevención y tratamiento de enfermedades<sup>159</sup>.

Los componentes de los alimentos que no tienen un efecto nutritivo en el organismo sino más bien epigenético se denominan fitoquímicos, hay 3 clases principales: polifenoles, terpenoides y tioles. El resveratrol (RVT) es un tipo de polifenol que forma parte de la composición de uvas, vino, cacahuates, arándanos y frambuesas. Décadas atrás se realizaron estudios en animales sobre el efecto quimio-terapéutico de RVT en células tumorales de cáncer de colon, pulmón, mama, próstata y HCC<sup>159</sup>.

A la fecha son numerosos ensayos clínicos realizados en modelos animales que avalan los efectos preventivos del RVT por ejemplo en modelos animales de cáncer de colon con dosis de 200 µg/kg/día de RVT se ha observado disminución del daño a la mucosa, disminución de tamaño del tumor primario y disminución del daño genético a leucocitos y linfocitos<sup>159</sup>.

Además se han evidenciado efectos proapoptóticos, anti-proliferativos, anti-angiogénicos y anti-inflamatorios, anti-metastásicos y antioxidantes. Por ejemplo dosis de 40 µgr de RVT tiene implicaciones epigenéticas en modelos de cáncer de colon con efectos apoptóticos, moduladores del ciclo celular y de mecanismos de resistencia al actuar sobre genes MDR y p53; además se han observado que a dosis de 40 µgr favorece la apoptosis dañando mecanismos de invasión; en dosis de 100 µgr/kg/día se ha documentado que actúa sobre la vía de señalización de TGF-β (importante en el desarrollo de células tumorales de HCC)<sup>159</sup>.

Otros puntos en los cuales actual el RVT con efectos anti-apoptóticos son a través de activación de caspasa-3, promoviendo la expresión de Bax, p53 Nrf2), reducción de proteínas anti-inflamatorias (específicamente en hígado), reduce igualmente NFκB, IL-6 y especies reactivas del nitrógeno<sup>160</sup>.

Por otra parte la investigación también ha explorado tumores orales y se ha documentado que RVT disminuye la incidencia y crecimiento de lesiones pre-neoplásicas y de células carcinomatosas escamosas orales; además reduce el crecimiento de tumores nasofaríngeos (estudios in vivo)<sup>160</sup>.

Las capacidades anti-angiogénicas y efectos anti-metastásicos se han observado con dosis de 0.1- 1 mg//kg/día vía oral en modelos animales de metástasis hepáticas<sup>160</sup>.

Ahora bien estos efectos también se han corroborado en ensayos clínicos en modelos humanos de neoplasias de colon (2010), estómago (2012), hígado en 2013 entre otros<sup>161</sup>.

Ahora la exploración científica se enfoca a indagar en el efecto sinérgico entre las terapias antineoplásicas actuales y los fitoquímicos, en este caso se han realizado ensayos en modelos in vivo de HCC y de colon específicamente entre resveratrol y etopósido. Los resultados de este ensayo evidenciaron la capacidad antiapoptótica por sí sola del RSV en el modelo de cáncer de colon pero principalmente en el modelo de HCC; el efecto aditivo de etopósido + RSV fue evidente en el caso del modelo de cáncer de colon con dosis del fitoquímico de 100 µM, dosis inferiores a estas no mostraron mejores efectos que los observados de manera independiente por el fitoquímico y el fármaco. Los resultados apuntan a un efecto terapéutico dependiente de la dosis y el momento en que se administra<sup>161</sup>.

Esta investigación y otras tantas mencionadas aquí son la invitación para ahondar en esta posibilidad de terapia nutrigenómica para determinar los verdaderos alcances, las rutas, momentos y dosis necesarias para un efecto que genere un desenlace importante para el paciente.

### ***Manejo nutricional basado en evidencias de mucositis oral y enteral***

Como se ha presentado a lo largo del presente trabajo los síntomas con impacto nutricional en el paciente con tratamiento antineoplásico son de gran relevancia para la calidad de vida del paciente, con un efecto negativo en el estado de nutrición del paciente que en su conjunto altera los alcances terapéuticos del manejo médico pues un paciente con estado nutricional alterado (caquexia, pre-caquexia, desnutrición) tiene más riesgo de presentar efectos adversos al tratamiento e interrupción del mismo que aquellos que no presentan estas cuestiones. Recordemos que varios de los estudios presentados anteriormente documentan la coexistencia de más de un síntoma con impacto nutricional por paciente y que estos variarán dependiendo del tipo de tumor y del tipo de terapia que estén recibiendo<sup>162</sup>.

Desde el punto de vista dietoterapéutico también se han presentado opciones para aminorar o tratar algunos de estos síntomas, al respecto del tratamiento de la mucositis ha sido muy controversial el efecto de la glutamina enteral o intravenosa al punto que las nuevas guías de manejo nutricional no recomiendan su uso. Nuevos horizontes se abren hacia el uso de diferentes intervenciones para tratar la mucositis<sup>162</sup>.

Por ejemplo la prescripción de sulfato de zinc vía oral ha mostrado efectos positivos en el retraso de aparición de mucositis en pacientes con tumores orales tratados con RT<sup>162</sup>.

Resultados opuestos se han documentado en pacientes con tumores tanto de cabeza y tumores de cuello quienes recibieron dosificación de zinc (150 mg/día) durante el tratamiento con RT, quienes no mostraron beneficios en la prevención de desarrollo de mucositis comparados con el grupo control<sup>163</sup>.

Por otra parte se han reportado resultados positivos en el tratamiento de mucositis intestinal inducida por metrotexate en modelos de ratas tratadas con zinc o con zinc+probióticos (*Streptococcus salvarius subsp thermophilus*) documentado por menor daño yeyunal cambio con significancia estadística valorado, entre otros, por aumento en la altura de microvellosidades ( $p=0.04$ ) en comparación con los modelos sin tratamiento con zinc o con zinc+probióticos<sup>164</sup>.

Si bien estos reportes son basados en modelos animales con resultados expresados en variables histológicas, es muy prometedor el empleo de nutrimentos en el mejoramiento de la calidad de vida del paciente<sup>164</sup>.

Otra de las estrategias no farmacológicas que se están evaluando es la suplementación vía oral con ácidos grasos  $\Omega 3$  como profilaxis/tratamiento de mucositis intestinal inducida por 5-fluorouracilo. Los resultados mostraron menor permeabilidad intestinal y menor translocación bacteriana así como menor incidencia de mucositis comparada con el grupo control ( $p=<0.005$ )<sup>165</sup>.

Si bien los resultados hasta ahora son prometedores no hay intervenciones sustentadas con resultados estadísticamente significativos para optar por estrategias no farmacológicas en el manejo del paciente con mucositis, sin embargo definitivamente es un área en la cual debemos de estar atentos por el gran impacto que tiene en el consumo de alimentos y este en el estado de nutrición y esté en la calidad de vida, pronóstico y efectividad terapéutica de la QT y RT<sup>165</sup>.

## **CAPÍTULO X CASO CLÍNICO**

PROCESO DE CUIDADO NUTRICIONAL		SOAP 1		FECHA: 24/02/17	
<b>NOMBRE:</b> M C G R		<b>GÉNERO:</b> femenino		<b>EDAD:</b> 55	
<b>ESCOLARIDAD:</b> Licenciatura		<b>OCUPACIÓN:</b> subdirectora de bachillerato		<b>F.N :</b> 05/04/1965	
				<b>ESTADO CIVIL:</b> casada	
<b>MOTIVO DE CONSULTA:</b> orientación alimentaria para mantener estado nutricio adecuado					
SINTOMAS DE IMPACTO NUTRICIONAL				SINTOMAS GENERALES	
	<b>Frecuencia</b>	<b>Severidad</b>	<b>Asociado a:</b>	<b>Negados</b>	
<b>Estreñimiento</b>	Negado	NA	NA		
<b>Diarrea</b>	7/7	7/10	Sin especificar		
<b>Náuseas</b>	Durante QT	8/10	Citotóxicos		
<b>Vómito</b>	Negados	NA	NA		
<b>Distensión</b>	Variable	3/10	Porciones abundantes, jitomate, lechuga	<b>Examen físico centrado en la nutrición</b> Sin signos aparentes de deficiencia de micronutrientes. Distribución de tejido adiposo ginecoide	
<b>Otros →</b> Evacuaciones pastosas y frecuentes (Bristol 6)				<b>Cavidad oral:</b> sin inflamación local	
<b>Antecedentes de cuadros diarreicos/malabsortivos →</b> No				<b>Reservas corporales:</b> conservadas (gastronemios/temporales)	
<b>Cambio de apetito →</b> sin cambios				<b>Edema/estado de hidratación:</b> mucosas hidratadas, edema (-)	
<b>Cambios de peso →</b> negados					
<b>Adherencia al plan →</b> Irregular: omite colaciones				<b>Etapas de cambio →</b> Preparación	
<b>Cumplimiento de metas →</b> Irregular (consumo bajo de frutas y verduras)				<b>Motivación →</b> Dice querer mejorar su alimentación para tolerar el tratamiento.	
<b>Barreras identificadas →</b> Miedo a tener evacuaciones diarreicas durante horario laboral por lo que limita consumo de alimentos, principalmente colaciones matutinas.					
<b>Dudas →</b> interacción o efecto de la loperamida con el tratamiento de QT.					
<b>Cambios en conocimientos →</b> Reconoce los 8 grupos de alimentos					
<b>Cambios en habilidades →</b> Elabora menús que incluyen al menos 3 grupos de alimentos en cada tiempo de comida					
<b>Cambios en creencias/actitudes relacionadas con nutrición →</b> Emplea pastillas de menta para aminorar síntomas GI durante QT; considera que entre más coma más evacuaciones diarreicas presentará					
<b>Cambios en alimentación:</b> Omite cítricos y chocolates por aumento en síntomas gastrointestinales					
INDICADORES DEL ESTILO DE VIDA					
<b>Estrato socio-económico:</b> Nivel 3 (escala interna)				<b>Red de apoyo:</b> Esposo	
<b>Calidad de sueño:</b> Continuo, suficiente y reparador					
<b>Actividad física:</b> Realiza caminatas de intensidad leve con duración de 20 minutos de lunes a viernes.				<b>Ejercicio:</b> No	

INDICADORES DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA						
<b>Con quién come:</b> Durante la mañana come con compañeros de trabajo y por la tarde con esposo						
<b>Aversiones alimentarias/alergias alimentarias:</b> Ninguna						
<b>Restricciones alimentarias:</b> No reporta ninguna						
ANTROPOMÉTRICOS						
<b>Estatura</b>	1.59 m	<b>Peso teórico</b>	51.58 kg	---		
<b>Peso Actual</b>	79 kg	<b>% de PT</b>	153.16%	Excesivo	<b>% de Peso habitual</b>	102% Aceptable
<b>Peso habitual</b>	78 kg	<b>IMC</b>	31.2 kg/m <sup>2</sup>	Obesidad grado 1	<b>% cambio de peso</b>	Sin cambios NV

BIOQUÍMICOS					Fecha: Enero/2017	
<b>Na</b>	137 Mmol/L (136-146 Mmol/L)	<b>BT</b>	4.15 mg/dL (0.3-1.0 mg/dL)	<b>PCR</b>	10.12 mg/dL (<0.5 mg/dL)	
<b>K</b>	3.5 Mmol/L (3.5-5.1 Mmol/L)	<b>BI</b>	1.46 mg/dL (0.03-0.18 mg/dL)	<b>Albúmina</b>	3.6 g/dL (3.5 - 5.7 g/dL)	
<b>Cl</b>	105 Mmol/L (98-107 Mmol/L)	<b>BD</b>	2.69 mg/dL (0.27-0.82 mg/dL)			
<b>Mg</b>	2.0 mg/dL (1.9-2.7 mg/dL)	<b>GI</b>	188 mg/dL (70-99 mg/dL)			

CLÍNICOS	
<b>AHF:</b> Cirrosis hepática alcohólica primer grado, cardiopatía isquémica prematura primer grado, cáncer pulmonar primer grado, hipertensión arterial sistémica primer grado.	<b>Nivel socioeconómico:</b> 3 (estala institucionalizada)
<b>APNP:</b> Habita casa rentada, con todos los servicios; zoonosis (-), cohabita con otra persona. Residente de la CDMX	<b>Pronóstico:</b> 1 (mPGS)
<b>APP:</b> Hipertensión arterial (2009)	<b>Funcionalidad:</b> 80% (Karnosky)
<b>DX actual:</b> Cáncer de colon EC IV, METS a hígado (adenocarcinoma moderadamente diferenciado con fenotipo intestinal infiltrante, 6/28 ganglios positivos) diagnosticado el 06/2015, hemicolectomía izquierda, colostomía alta, reconexión.	<b>Calidad de vida:</b> 48 puntos (QLQ-30)
<b>Medicamentos:</b> Metformina, atorvastatina, pregabalina, capecitabina, loperamida (1 tableta VO c/ 8 o 12 horas). Folfiri 3er ciclo (14d/7d descanso), Irinotecan, Ondansetrón, Dexametasona, , Filgrastim . Inicia QT adyuvante el 11.01.17	<b>Apetito:</b> 14 puntos SNAQ
<b>Hospitalizaciones recientes:</b> Urgencias del INNCMSZ el 28.06.2015 para manejo post-quirúrgico de hemicolectomía.	<b>Suplementos nutricionales:</b> No

DIETÉTICOS		
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 7:00 AM	<b>DESAYUNO</b>	1 fruta (manzana o 1 plátano) 1 emparedado de queso panela 1 taza de té de manzanilla sin azúcar
<b>LUGAR/HORA</b>	<b>COLACIÓN</b>	<i>No realiza ninguna colación</i>
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 4:00	<b>COMIDA</b>	1 filete de pescado (4 equivalentes) asado 2 tortillas de maíz (hechas a máquina) 1 taza de verduras al vapor 1 taza de arroz rojo

<b>LUGAR/HORA</b>	<b>COLACIÓN</b>		<i>No realiza ninguna colación</i>						
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 9:00	<b>CENA</b>		1 vaso de leche descremada 1 taco de queso ½ plátano						
<b>TOTAL EQ.</b>	VERDURAS 1	FRUTAS 2	CEREALES 6	LEGUMI. 0	POAS mod 8	GRASA 3	LECHE 1	AZÚCAR 0	

<b>TOTAL</b> 179	117 5 kcal	136 g HCO	79 g Proteínas	33 g Lípidos	17 g Fibra	750 mL Agua	212 mg Mg	94 µg Se	6 mg Zn
<b>% ADEC.</b>	64 %	63%	100%	45%	68%	48 %	66%	171%	30%

**Calidad de la dieta:** Poco variada, bajo aporte de lípidos, fibra insoluble y calcio, proteína de buena calidad

**Cambios al plan de alimentación:** Omite colaciones recomendadas, no cubre porciones de verduras y frutas recomendadas.

<b>REQUERIMIENTOS</b> Peso usado 51.58 kg	<b>ENERGÍA</b>	GER (CI) 1530 kcal/día		NAF 1.2	GET 1836 kcal/d	23 kcal/kg/día (PA)
	<b>PROTEÍNA</b>	1.5 g/kg/d		78 g/d	312 kcal/d	17% del VET
	<b>Vit. D</b>	3000 UI/d	<b>B12</b>	2.4 µ/d	<b>Fe</b>	18 mg/d
	<b>Vit C</b>	75 mg/d	<b>Se</b>	55 µ/d	<b>Mg</b>	320 mg/d
	<b>B9</b>	400 µ/d	<b>Zn</b>	20 mg/d		
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>HCO</b>	216 g		863 kcal		47%
	<b>Lípidos</b>	73 g		661 kcal		36%
	<b>Fibra</b>	---		---		25 g/día
	<b>Líquidos</b>	---		30 mL/kg		1550 mL/día

#### DIAGNÓSTICO(S) NUTRICIO(S):

1. Consumo insuficiente de energía (64% del requerimiento) asociado a creencias y actitudes inadecuadas sobre nutrición evidenciado por omisión de colaciones matutinas y nocturnas.

2. Alteración en la función gastrointestinal asociado a efectos secundarios de medicamentos citotóxicos evidenciado por 8 evacuaciones diarreicas abundantes al día.

#### OBJETIVOS

- Cubrir el 100% de requerimientos de energía y proteína.
- Cubrir el 100% de requerimiento de Zn.
- Cubrir el 100% de recomendación de fibra con una razón mayor soluble/insoluble.
- Cubrir el 200% de la recomendación de líquidos (considerando agua libre y agua de los alimentos)

#### METAS

- Atenuar o disminuir los síntomas de impacto nutricional.
- Prevenir la pérdida de masa libre de grasa.
- Prevenir la pérdida de peso.
- Prevenir deshidratación.
- Evitar interrupción de ciclos de QT adyuvante.

<b>PRESCRIPCIÓN</b> <i>Patrón mediterráneo</i>			
1530 kcal/d	Proteína 1.5g/kg peso teórico/d 77 g/d= 310 kcal= 20% del VET	HCO 172 g/d 689 kcal/d 45 % del VET	Lípidos 60 g/d 536 kcal/d 35 % del VET
<b>EQUIVALENTES:</b> Fruta 4, Verdura 2, Cereales 7, POA 3/3, Leguminosas1, Lácteos 1, Aceites y grasas 8/3			

#### **ESTRATEGIAS**

- Menú ejemplo, lista de alimentos equivalentes para realizar cambios de acuerdo a preferencias.
- Recomendar consumir el 50% de los requerimientos de agua a partir de sueros de hidratación.
- Modificaciones dietéticas en tipo y contenido de fibra para ayudar a disminuir volumen y frecuencia de evacuaciones.
- Recomendaciones dietéticas para manejo de náuseas.

#### **METAS CONDUCTUALES**

- “Dejaré pequeñas colaciones listas para comer en el refrigerador, en mi bolsa de trabajo y cerca de la TV”
- “Colocaré botellas de suero de rehidratación y de agua simple en los lugares donde pase más tiempo en el día”

#### **EDUCACIÓN**

- Loperamida: dosificación, interacción, prescripción y beneficios.
- Efecto de la QT en el sistema digestivo.
- Tipos y beneficios de fibra dietética.
- Importancia de higiene bucal.
- Prevención de enfermedades transmitidas por los alimentos.

#### **MONITOREO → Cada 15 días**

- Porcentaje de cambio de peso.
- PCR, albúmina, electrolitos, glucosa, pruebas de función hepática.
- Código de evacuaciones.
- Cambio en manejo médico.
- Consumo de energía, proteínas, fibra y lípidos .
- Apego a recomendaciones de consejería nutricional (suplemento de Zn y glutamina).
- Cumplimiento de metas conductuales.

#### **PENDIENTES** Dinamometría, niveles séricos de vitamina D (forma activa)

<b>PROCESO DE CUIDADO NUTRICIONAL</b>	<b>SOAP 2</b>	<b>FECHA: 09/04/17</b>
---------------------------------------	---------------	------------------------

<b>NOMBRE:</b> M C G R	<b>GÉNERO:</b> femenino	<b>EDAD:</b> 55	<b>FN</b> 05/04/1965
<b>ESCOLARIDAD:</b> Licenciatura	<b>OCUPACIÓN:</b> subdirectora de bachillerato	<b>ESTADO CIVIL:</b> casada	

**MOTIVO DE CONSULTA:** soporte nutricional

SINTOMAS DE IMPACTO NUTRICIONAL				SINTOMAS GENERALES
	Frecuencia	Severidad	Asociado a:	
Estreñimiento	Negado	NA	NA	Síndrome mano-pie en ambas extremidades, con dolor en las zonas afectadas. Alerta, orientada, facies álgida, palidez de tegumentos, capaz de deambular
Diarrea	7/7	10/10	Alimentación en general	
Náuseas	Negado	NA	NA	<b>Examen físico centrado en la nutrición</b> Sin signos de deficiencia de micronutrientes
Vómito	Negados	NA	NA	
Distensión	Variable	3/10	Porciones abundantes, jitomate, lechuga	
<b>Otros →</b> Evacuaciones pastosas con resto de alimentos que cambian a consistencia líquida con espuma y posible esteatorrea además hay baja tolerancia a la vía oral.				<b>Cavidad oral:</b> Sin inflamación local
<b>Cambio de apetito →</b> Disminuye desde hace 2 meses				<b>Reservas corporales:</b> Depleción de reservas musculares (temporal) y adiposas (orbitales)
<b>Cambios de peso →</b> Negados				<b>Edema/estado de hidratación:</b> mucosas deshidratadas, edema (+) en pies

**Adherencia al plan →** Omite cena y colaciones para evitar generar gases y/o evacuaciones diarreicas durante el trabajo

**Etapa de cambio →** Recaída/paciente con labilidad emocional, llanto fácil

**Cumplimiento de metas →** Regular para consumo de hidratación, malo para consumo de colaciones.

**Motivación →** Mejorar su salud, estar con su esposo.

**Barreras identificadas →** Falta de apetito, ataque al estado general por deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico.

**Dudas →** Qué frutas y verduras puede consumir y si el suplemento recomendado puede mejorar su situación actual.

**Cambios en conocimientos →** Desconoce adecuada terapia de hidratación en casos de diarrea severa

**Cambios en creencias/actitudes relacionadas con nutrición →** Refiere sentimientos y frases de culpa por su actitud y autocuidado como causante de su estado actual.

**Cambios en alimentación →** Disminuye el consumo de carnes, lácteos y verduras crudas.

**INDICADORES DEL ESTILO DE VIDA**

<b>Calidad de sueño:</b> Irregular	<b>Red de apoyo:</b> Esposo y hermanos
<b>Actividad física:</b> Actividad física mínima desde hace 7 días	<b>Ejercicio:</b> Sedentarismo

**INDICADORES DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA**

**Aversiones alimentarias/alergias alimentarias:** Ninguna

**Restricciones alimentarias:** Aporte nulo de alimentos por 6 días continuos (2 en casa y 4 durante hospitalización), previo a NPO limita gran cantidad de grupos de alimentos, asociado a sintomatología actual.

ANTROPOMÉTRICOS							
<b>Estatura</b>	1.59 m	<b>Peso teórico</b>	51.58 kg	---	<b>% de cambio de peso</b>	-5.56%	Severa
<b>Peso Actual</b>	73 kg	<b>% de PT</b>	140 %	Excesivo	<b>% de peso habitual</b>	93.6%	Acceptable
<b>Peso habitual</b>	78 kg	<b>IMC</b>	29.8 kg/m <sup>2</sup>	Obesidad grado 1	<b>PCT</b>	33 mm	P75
BIOQUÍMICOS						Fecha: Abril/2017	
<b>Na</b>	132 Mmol/L (136-146 Mmol/L)	<b>BI</b>	1.46 mg/dL (0.03-0.18 mg/dL)	<b>BUN</b>	16.5 mg/dL (7-25 mg/dL)	<b>pH</b>	7.38 (7.35-7.45)
<b>K</b>	2.88 Mmol/L (3.5-5.1 Mmol/L)	<b>BD</b>	2.69 mg/dL (0.27-0.82 mg/dL)	<b>Hto</b>	36.9 % (38.3-46.7 %)	<b>PO2</b>	59.6 (80-100)
<b>Cl</b>	106 Mmol/L (98-107 Mmol/L)	<b>FA</b>	95 U/L (34-104 U/L)	<b>Hb</b>	13.2 mg/dL (13-15.7 g/dL)	<b>PCO2</b>	25.8 (35-45)
<b>Mg</b>	1.90 mg/dL (1.9-2.7 mg/dL)	<b>PCR</b>	10.12 mg/dL (0-1 mg/dL)	<b>VCM</b>	92.5 fL (83.5-98)	<b>HCO3</b>	15.1 mmol/L 21.2-27
<b>P</b>	2.88 mg/dL (2.5 - 5)	<b>Albúmina</b>	4.0 g/dL (3.5 - 5.7 g/dL)	<b>HCM</b>	33.0 pg (27.7-34)	<b>Lactato</b>	2.7 Mmol/L (0.5-1.6)
<b>Gl</b>	59 mg/dL (70-99 mg/dL)	<b>Urea</b>	35.31 mg/dL (15-53.5)	<b>Leucos</b>	8.9x10 <sup>3</sup> (4-12)		
<b>BT</b>	4.15 mg/dL (0.3-1.0 mg/dL)	<b>Creatinina</b>	1.41 mg/dL (0.6-1.2 mg/dL)	<b>Linfos</b>	6.1% (12-46%)		
CLÍNICOS							
<b>DX actual:</b> Pb recaída de cáncer de colon vs obstrucción intestinal por adherencias vs íleo				<b>Apetito:</b> 11 puntos SNAQ			
<b>Medicamentos:</b> Solución Hartman, tramadol y loperamida (SE PERDIO CONTINUIDAD DE CICLOS DE QT)				<b>Calidad de vida:</b> 79 puntos (QLQ-30)			
<b>Hospitalizaciones recientes:</b> 03.04.2017 a Urgencias del INNCSMZ, al momento de la evaluación Carmen tenía 4 días en la institución.				<b>Depresión/ansiedad:</b> 13 puntos (HADS)= moderada			
<b>Pronóstico:</b> 1 (mPGS)				<b>Capacidad física:</b> 69 puntos (Barthel)= Dependencia moderada			
<b>Funcionalidad:</b> 60% (Karnosky)				<b>Suplementos nutricionales:</b> Ninguno			
				Densidad urinaria: 1.028 (1.001-1.035)			

DIETÉTICOS									
<b>R24 HORAS</b>	Consumo mínimo de indicación dietética durante estancia hospitalaria (Dieta en papilla). <i>Su única fuente de energía es la proveniente de la solución glucosada (al 10%)</i>								
<b>TOTAL EQ.</b>	VERDURAS 0	FRUTAS 0	CEREALES 0	LEGUMI. 0	POAS 0	GRASA 0	LECHE 0	Az 0	
<b>TOTAL</b>	680 kcal	200 g HCO	0 g Proteínas	0 g Lípidos	0 g Fibra	2000 mL Agua	0 mg Mg	0 µg Se	0 mg Zn
<b>% ADEC.</b>	35 %	100 %	0%	0%	0%	91%	0%	0%	0%
<b>Calidad de la dieta:</b> No valorable.									
<b>Cambios al plan de alimentación:</b> Previo a hospitalización aumenta consumo de agua simple (3750 mL/día)									

<b>REQUERIMIENTOS</b> Peso actual 73 kg	<b>ENERGÍA</b>	Mifflin St Jeor		Factor 1.25	GET 1913 kcal/d	26 kcal/kg/día (PA)
	<b>PROTEÍNA</b>	1.5 g/kg/d		110 g/d	438 kcal/d	23% del VET
	<b>Vit. D</b>	3000 UI/d	<b>B12</b>	2.4 µ/d	<b>Fe</b>	18 mg/d
	<b>Vit C</b>	90 mg/d	<b>Se</b>	60 µ/d	<b>Mg</b>	320 mg/d
	<b>B9</b>	400 µ/d	<b>Zn</b>	5 mg/d		
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>HCO</b>	201 g		803 kcal		42%
	<b>Lípidos</b>	74 g		670 kcal		35%
	<b>Fibra</b>	---		---		25 g/día
	<b>Líquidos</b>	---		30 mL/kg PA		2190 mL/día

**DIAGNÓSTICO(S) NUTRICIO(S):**

- Alteración de la función gastrointestinal asociado a toxicidad intestinal por QT evidenciado por  $\geq 3$  evacuaciones diarias (8) con gasto fecal  $> 300$  g cada una más de 3 días.
- Aumento en los requerimientos de proteína asociado a catabolismo proteico evidenciado por PCR  $> 1$  mg/dL.
- Consumo inadecuado de energía asociado a alteración de la función gastrointestinal evidenciado por glucosa 59 mg/dL, pérdida de peso severa -5.56% del peso previo.
- Alteración de los valores de laboratorio relacionados con nutrición asociado a aumento de la razón pérdidas:aporte evidenciado por niveles bajos de (sodio, potasio y magnesio).

**OBJETIVOS**

- Cubrir el 100% de la recomendación de líquidos.
- Cubrir el 50% de sus requerimientos energético y el 80% de los requerimientos proteicos en las próximas 72 horas v.
- Cubrir el 100% de micronutrientes vía parenteral hasta mejorar función gastrointestinal en las próximas 48 horas.
- Prevenir riesgo de realimentación.

**METAS**

- Favorecer recuperación de función gastrointestinal.
- Atenuar catabolismo proteico.
- Prevenir la pérdida de peso.
- Prevenir/tratar deshidratación.

<b>PRESCRIPCIÓN</b> <i>Soporte nutricional</i>			
957 kcal/d	Proteína 1.0 g/kg peso actual/d 73 g/d = 292 kcal = 31 % del VET	HCO 81 g/d = 324 kcal/d 34 % del VET	Lípidos 37 g/d = 333 kcal/d 35 % del VET
<p><b>COMPOSICIÓN SOPORTE PARENTERAL:</b> Solución de aminoácidos al 8.5%, emulsión de lípidos al 20% (LCT-MCT), Dextrosa monohidratada en solución al 50%, multivitamínico IV para cubrir el 100% de RDA, 10 mL de solución IV de zinc.</p> <p><b>COMPOSICIÓN SOPORTE ENTERAL:</b> Fórmula elemental de 300 kcal y 16 g de aminoácidos en 300 mL.</p>			
<p><b>ESTRATEGÍAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutrición parenteral total de 657 kcal, 41 g de aminoácidos, 25 g de lípidos, 73 g de dextrosa, MVI, Zn 5 mg; volumen total 758 mL por CVC para 24 horas.</li> <li>- Estímulo trófico enteral a base de fórmula enteral 300 kcal en 300 mL para 12 horas, 2 veces al día, vía oral.</li> <li>- Tiamina 300 mg/día IV para 24 horas 30 minutos previo al inicio de NPT durante 3 días.</li> </ul>			
<p><b>METAS CONDUCTUALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicios de respiración.</li> <li>- Escuchar música clásica.</li> </ul>			
<p><b>EDUCACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remarcar alimentos en relación a su contenido de fibra soluble e insoluble.</li> <li>- Cómo elaborar un suero de hidratación oral casero.</li> </ul>			
<p><b>MONITOREO → Diariamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Código de evacuaciones</li> <li>- Volumen de infusión de NPT</li> <li>- Tolerancia a estímulo trófico</li> <li>- Equilibrio hidro-electrolítico</li> <li>- Pruebas de función hepática</li> <li>- Perfil de lípidos</li> <li>- Resultados de estudios diagnósticos</li> </ul>			
<p><b>PENDIENTES</b> Dinamometría, niveles séricos de vitamina D (forma activa)</p>			

GER: Gasto energético en reposo; NAF: Nivel de actividad física; PA: Peso actual; ci: Calorimetría indirecta

<b>PROCESO DE CUIDADO NUTRICIONAL</b>	<b>SOAP 3</b>	<b>FECHA: 30/06/17</b>
---------------------------------------	---------------	------------------------

<b>NOMBRE:</b> M C G R		<b>GÉNERO:</b> femenino		<b>EDAD:</b> 55		<b>F DE N:</b> 05/04/1965	
<b>MOTIVO DE CONSULTA:</b> adecuar plan de alimentación posterior a la metastectomía							
<b>SINTOMAS DE IMPACTO NUTRICIONAL</b>				<b>SINTOMAS GENERALES</b>			
	<b>Frecuencia</b>	<b>Severidad</b>	<b>Asociado a:</b>	<b>Examen físico centrado en la nutrición</b> No se aprecian deficiencia de micronutrientes; tampoco alteración en estado de hidratación. Síndrome mano-pie remitido			
<b>Estreñimiento</b>	No	NA	NA				
<b>Diarrea</b>	Irregular	5/7	Consumo de mango				
<b>Náuseas</b>	No	NA	NA				
<b>Vómito</b>	No	NA	NA				
<b>Otros</b>	NA	NA	NA				
<b>Cambio de apetito</b> → sin cambios				<b>Cavidad oral:</b> Sin inflamación local			
<b>Cambios de peso</b> → negados				<b>Reservas corporales:</b> Conservadas (gastrocnemios/temporales)			
<b>Adherencia al plan</b> → Moderado, no realiza todas las colaciones				<b>Etapa de cambio</b> → Acción			
<b>Cumplimiento de metas</b> → Adherencia autocalificada como 8/10				<b>Motivación</b> → Evitar recaídas			
<b>Barreras identificadas</b> → “No hay cosas a la mano” y las sustituye por lo que hay en casa.							
<b>Dudas</b> → Desea saber si es bueno consumir alimentos enlatados y si debe consumir suplementos.							
<b>Cambios en conocimientos</b> → Aumenta importancia de como hidratarse adecuadamente							
<b>Cambios en habilidades</b> → Identifica grupos de alimentos y mejora capacidad de hacer combinaciones.							
<b>Cambios en creencias/actitudes relacionadas con nutrición</b> → No se atreve a comer pescados por “la bacteria”							
<b>Cambios en alimentación</b> → Ninguno, refiere seguir el plan de alimentación e incluso lo comenta en CAIPADI para saber si puede seguir con el mismo plan.							
<b>INDICADORES DEL ESTILO DE VIDA</b>							
<b>Estrato socio-económico:</b> Nivel 3 (escala interna)				<b>Red de apoyo:</b> Esposo, hermanos.			
<b>Actividad física:</b> No, le recomendaron reposo.				<b>Ejercicio:</b> No			
<b>INDICADORES DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA</b>							
<b>Con quién come:</b> Come en compañía de su núcleo familiar							
<b>Aversiones alimentarias/alergias alimentarias:</b> Ninguna							
<b>Restricciones alimentarias:</b> No reporta ninguna							

<b>ANTROPOMÉTRICOS</b>							
<b>Estatura</b>	1.59 m	<b>Peso teórico</b>	51.58 kg	---	<b>% de Peso habitual</b>	102%	Adecuado
<b>Peso Actual</b>	79.8 kg	<b>% de PT</b>	155%	Excesivo	<b>% cambio de peso</b>	+2.3	---

<b>Peso habitual</b>	78 kg	<b>IMC</b>	32.79 kg/m <sup>2</sup>	Obesid ad grado 1					
<b>BIOQUÍMICOS</b>						<i>Fecha: Enero/2017</i>			
<b>Na</b>	135 Mmol/L (136-146 Mmol/L)	<b>GI</b>	85 mg/dL (70-99 mg/dL)	<b>Albúmina</b>	4.1 g/dL (3.5 - 5.7 g/dL)	<b>Hb</b>	13.1 mg/dL (13-15.7 g/dL)		
<b>K</b>	3.99 Mmol/L (3.5-5.1 Mmol/L)	<b>BT</b>	0.81 mg/dL (0.3-1.0 mg/dL)	<b>Urea</b>	36.17 mg/dL (15-53.5)	<b>VCM</b>	96.8 fL (835.-98)		
<b>Cl</b>	104 Mmol/L (98-107 Mmol/L)	<b>BI</b>	0.68 mg/dL (0.03-0.18 mg/dL)	<b>Creatinina</b>	0.59 mg/dL (0.6-1.2 mg/dL)	<b>HCM</b>	33.2 pg (27.7-34)		
<b>Mg</b>	2.4 mg/dL (1.9-2.7 mg/dL)	<b>BD</b>	0.13 mg/dL (0.27-0.82 mg/dL)	<b>BUN</b>	16.5 mg/dL (7-25 mg/dL)	<b>Leucos</b>	6.2x10 <sup>3</sup> (4-12)		
<b>P</b>	3.91 mg/dL (2.5 - 5)	<b>FA</b>	144 U/L (34-104 U/L)	<b>Hto</b>	39.4 % (38.3-46.7 %)	<b>Linfos</b>	26.1% (12-46%)		
<b>CLÍNICOS</b>									
<b>DX actual:</b> Post-operada de metastectomía exitosa					<b>Calidad de vida:</b> 53 puntos (QLQ-30)				
<b>Medicamentos:</b> Metformina, atorvastatina, pregabalina. Pendiente valoración de oncología					<b>Apetito:</b> 16 puntos SNAQ				
<b>Hospitalizaciones recientes:</b> Cirugía, INNCSZ, 08.06.17					<b>Capacidad física:</b> 1 (ECOG)				
<b>Funcionalidad:</b> 90% (Karnosky)					<b>Dinamometría:</b> 24.7 (P50)				
<b>DIETÉTICOS</b>									
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 8:00 AM	<b>DESAYUNO</b>		Gelatina Taco de huevo Papaya (1.5 tazas) + 1 cucharada de avena Yogurt santa clara o 3 cucharadas de queso cottage						
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 12 AM	<b>COLACIÓN</b>		1 pieza de manzana mediana						
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 14:30	<b>COMIDA</b>		Bistec asado (6 equivalentes) Lechuga con jitomate 1 bolillo mini con frijoles						
<b>LUGAR/HORA</b> Trabajo 18:00	<b>COLACIÓN</b>		1 pieza de manzana mediana						
<b>LUGAR/HORA</b> Casa 21:30	<b>CENA</b>		½ concha 1 pieza de mango						
<b>EQ.</b>	VERDURAS 1	FRUTAS 5.5	CEREALES 3.5/3	LEG. 1	POAS 7	GRASA 3	LECHE 1	AZ. 1	
<b>TOTA L</b>	1705 kcal	226 g HCO	81 g Proteínas	52 g Lípidos	25 g Fibra	900 mL Agua	261 mg Mg	103 µg Se	12 mg Zn

<b>% ADEC.</b>	64 %	63%	100%	45%	100%	48 %	81 %	180%	60%
<b>Calidad de la dieta:</b> Insuficiente, el aporte de lípidos son principalmente grasas saturadas									
<b>Cambios al plan de alimentación:</b> Preparación de vegetales no es de acuerdo lo recomendado.									

<b>REQUERIMIENTOS</b>  Peso usado 51.58 kg	<b>ENERGÍA</b>	30 kcal/kg PT/día			GET 1596 kcal/d	20 kcal/kg/día (PA)
	<b>PROTEÍNA</b>	2.0 g/kg/d		103 g/d	413 kcal/d	26% del VET
	<b>Vit. D</b>	3000 UI/d	<b>B12</b>	2.4 µ/d	<b>Fe</b>	18 mg/d
	<b>Vit C</b>	75 mg/d	<b>Se</b>	55 µ/d	<b>Mg</b>	320 mg/d
	<b>B9</b>	400 µ/d	<b>Zn</b>	20 mg/d		
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>HCO</b>	176 g		702 kcal		44%
	<b>Lípidos</b>	53 g		479 kcal		30%
	<b>Fibra</b>	---		---		25 g/día
	<b>Líquidos</b>	---		30 mL/kg		1550 mL/día

**DIAGNÓSTICO(S) NUTRICIO(S):**

1. Desequilibrio en consumo de nutrimentos (53% del VET en forma de hidratos de carbono) asociado a selección inadecuado de nutrimentos evidenciado por cambio de peso +2.3%.

**OBJETIVOS**

- Cubrir el 100% de requerimientos de energía y proteína.
- Cubrir el 100% de requerimiento de micronutrimentos
- Cubrir el 100% de recomendación de fibra con una razón mayor soluble/insoluble.
- Cubrir el 100% de la recomendación de líquidos (considerando agua libre y agua de los alimentos)

**METAS**

- Preservar masa muscular.
- Ayudar a mantener aptitud física.
- Mejorar calidad de vida
- Prevenir alteraciones metabólicas y hidroelectrolíticas.

**PRESCRIPCIÓN**

*Patrón mediterráneo + soporte nutricional vía oral*

**EQUIVALENTES:** Fruta 4, Verdura 2, Cereales 6, POA 4/3, Leguminosas1, Lácteos 1, Aceites y grasas 6/2, Azúcar 1

**ESTRATEGÍAS**

- Plan de alimentación tipo mediterráneo en 5 tiempos de comida.
- Plan de contingencia para hidratación en caso de diarrea-asociada-a-QT
- Plan de contingencia para complementar requerimientos de micronutrimentos (1 tableta de Stress tabs con zinc cada 24 VO) en caso de merma en apetito.

**METAS CONDUCTUALES**

- "Realizaré una caminata ligera de 20 minutos todos los días por la mañana (antes de las 10 AM)"
- "Prepararé colaciones fáciles de llevar y que estén disponibles en casa todos los días"

**EDUCACIÓN**

- Tipos y calidad de hidratos de carbono.

**MONITOREO → Cada 30 días**

- Porcentaje de cambio de peso.
- PCR, albúmina, electrolitos, glucosa, pruebas de función hepática.
- Código de evacuaciones.
- Cambio en manejo médico.
- Consumo de energía, proteínas, fibra y líquidos.
- Apego a recomendaciones de consejería nutricional (suplemento de Zn y glutamina).
- Cumplimiento de metas conductuales.

**PENDIENTES** Ninguno por el momento

## **CONCLUSIÓN**

El estado de salud y nutrición del paciente con cáncer es susceptible a los cambios causados por los múltiples efectos son resultado de las alteraciones propias de las células cancerosas y de las intervenciones terapéuticas. Además de esto se debe considerar la variabilidad en el estado clínico del paciente y las modificaciones en el consumo de alimentos así como en la digestión, absorción y metabolismo de los nutrimentos ingeridos por lo que es fundamental conocer el impacto específico de la neoplasia de cada uno de los pacientes con quien se trabaje así como de la repercusiones de los tratamientos médicos al estado de nutrición a lo largo de toda la historia natural de la enfermedad de tal modo que se tenga por objetivo favorecer los efectos curativos de los tratamiento médicos al prevenir toxicidad y/o interrupciones del mismo debido a causas directamente relacionadas con un mal estado de nutrición (desnutrición de severidad variable o caquexia).

## GLOSARIO

55, 81, 85, 93, 166, 167

**Adyuvante:** Agentes a dosis altas, por lo general QT que se prescribe a pacientes sin evidencia de cáncer residual después de la cirugía o RT. El objetivo es eliminar un bajo número de células tumorales residuales.

**Ageusia.** Ausencia de percepción de sabores

**Agnosia.** Inhabilidad de diferenciar entre los olores percibidos.

**Anosmia.** Ausencia de percepción de olores.

**Ascitis:** Acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal.

**Calidad de vida:** diferencia entre el estado ideal de la persona y su estado actual.

**Colitis:** Inflamación del colon.

**Consolidación:** La repetición del régimen de inducción en un paciente que ha logrado una completa remisión después de la inducción, con la intención de aumentar la tasa de curación o prolongar la remisión.

**Constipación:** Evacuación intestinal irregular, difícil o poco frecuente.

**Diarrea:** Evacuaciones frecuentes y acuosas.

**Disfagia:** Dificultad para deglutir.

**Disgeusia.** Distorsión en la percepción de sabores.

**Disosmia.** Alteración en la habilidad de identificar olores.

**Dispepsia:** Sensación estomacal dolorosa e incómoda resultado de alteración en la digestión; síntomas asociados, reflujo, inflamación, náusea, vómito, ardor estomacal.

**Distensión abdominal:** inflamación del estómago.

**Dolor abdominal:** Sensación de malestar marcado en la región abdominal.

**Dolor esofágico:** Sensación de malestar en la región esofágica.

**Dolores gastrointestinal:** Sensación marcada de malestar en la región gastrointestinal.

**ECOG-PS:** Puntaje subjetivo diseñado para evaluar el grado en que el tumor altera negativamente la aptitud física del paciente

**Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** Reflujo de contenido gástrico y/o duodenal hacia el esófago distal causado generalmente por incompetencia del esfínter esofágico inferior puede haber daño a la mucosa esofágica, acidez, e indigestión.

**Esofagitis:** Inflamación de la mucosa esofágica.

**Fatiga relacionada al cáncer:** Sensación persistente y subjetiva de cansancio relacionado al cáncer y al tratamiento del cáncer que interfiere con la funcionalidad habitual.

**Fístula anal:** Comunicación anormal entre el canal anal y la piel perianal.

**Flatulencias:** Estado de contenido gaseoso excesivo en el intestino.

**Gastritis:** Inflamación del estómago.

**Gastroparesis:** Parálisis incompleta de las capas musculares del estómago causando un vaciamiento gástrico retardado del contenido gástrico hacia el intestino delgado

**Glasgow Prognostic Score (GPS):** es un puntaje acumulativo que considera concentraciones de albúmina y PCR para determinar el grado de inflamación también identifica pacientes que podrían presentar complicaciones durante la terapia, es un buen predictor de supervivencia (específicamente en pacientes con cáncer de colon y recto en estado crítico); podría ser usado como una herramienta de valoración nutricional pues recordemos que el estado proinflamatorio constante es uno de los procesos fisiopatológicos base de la caquexia.

**Hemorragia anal:** Sangrado en la región anal.

**Hemorragia intestinal:** Sangrado del colon.

**Hipogeusia.** Disminución en la sensibilidad de percepción de sabores

**Hiposmia.** Disminución en la sensibilidad de la percepción de olores.

Índice de Karnofsky: Escala de funcionalidad específica para paciente oncológico, utilizado también para evaluar la supervivencia, calidad de vida.

Inducción: Dosis altas, por lo general poliquimioterapia, administradas con la intención de inducir remisión completa cuando se inicia un régimen de quimioterapia.

Inflamación: sensación auto-reportada de plenitud abdominal incomoda.

Intensificación: QT aplicada después de la remisión completa con dosis más altas de los mismos agentes usados para la inducción o con agentes diferentes a dosis altas con la intención de aumentar la curación o duración de la remisión.

Malabsorción: Absorción inadecuada de nutrientes en el intestino delgado; se presenta marcado malestar abdominal, distensión y diarrea.

Mantenimiento: Prescripción de uno o varios agentes a largo plazo y a dosis bajas en pacientes que lograron una remisión completa con el objetivo de retrasar la reaparición del tumor a partir de células residuales.

Mucositis anal: inflamación de la mucosa del ano.

Mucositis intestinal: inflamación de la membrana mucosa del intestino delgado.

Mucositis oral: inflamación de la mucosa oral.

Náuseas: sensación o urgencia de vomitar.

Obstrucción esofágica: flujo esofágico alterado o bloqueado.

Paliativa: QT prescrita para controlar los síntomas o prolongar la vida de un paciente en quien la cura es poco probable.

Pantogeusia. Percepción de sabores sin un estímulo externo.

Pantostmia. Percepción olfativa sin la presencia de estímulos externo.

Parostmia. Percepción alterada de olores en la presencia de otros olores.

Salvamento: Dosis altas de poli-quimioterapéuticos con potencial curativo en pacientes en quienes han tenido baja respuesta al tratamiento inicial o bien es la prescripción de agentes después de un régimen curativo diferente.

Vómito: Acto reflexivo de eyectar el contenido del estómago a través de la boca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rizo P, González A, Sánchez F, Murguía P. Tendencias de la mortalidad por cáncer en México: 1990-2012. *Evidencia médica e investigación en salud*. 2015; 8(1): 5-15.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 [serie en internet]. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2017 [consultado 2017 marzo 11]. Disponible en: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?mode=cancer&mode\\_population=world&population=900&sex=0&cancer=7&type=0&statistic=0&prevalence=0&color\\_palette=default](http://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?mode=cancer&mode_population=world&population=900&sex=0&cancer=7&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default)
3. Institute for health metrics and evaluation. Global health data Exchange [serie en internet] [consultado 2017 marzo 10]. University of Washington. Seattle, WA, EEUU. 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
4. Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years 1990-2015 [serie en internet]. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016. [consultado 2017 marzo 11]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>
5. Organización Mundial de la Salud. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en régimen alimentario, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2003. [consultado 2016 marzo 14] Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_916\\_spa.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf)
6. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 1827-1839.
7. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs. Some chemical present in industrial and consumer products, food and drinking-water, Vol 101. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia, 2013. [consultado 2017 marzo 09] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>. Accessed November 2, 2011.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs agents classified in group 1. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia, 2016. [consultado 2017 marzo 09] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>. Accessed November 2, 2011.
9. Global Burden of Disease Study. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Risk Factor Results 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016. [consultado el 14 de abril del 2016] Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-risk-factor-results-1990-2015>
10. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet oncology*. 2012; 13: 607-615.
11. Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(S5): v38-v49.
12. Benson A, Abrams T, Ben-Josef E, Bloomston P, Botha J et al. Hepatobiliary Cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2009; 7(4):350-391.
13. Balogh J, Victor D, Asham E, Burroughs S, Boktour M et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016;3:41-53.

14. Yoon H, Kim N. Diagnosis and Management of High Risk Group for Gastric Cancer. *Gut and Liver*. 2015;9(1):5-17. doi:10.5009/gnl14118.
15. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015; 80(3): 258-264.
16. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Cancer en las Américas, perfiles de país, 2013: México*. Washington D.C, EEUU, 2014. Consultado el 11 de marzo del 2017 En: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9010%3A2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9010%3A2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es)
17. Scheel B, Holtedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2015;33(3):170-177.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12]. National Institute for Health and Care Excellence, 2017. [consultado 2017 marzo 17] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations>
19. De Rosa, M., Pace, U., Rega, D., Costabile, V., Duraturo, F., Izzo, P., Delrio, P."Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review)". *Oncology Reports* 34, no. 3 (2015): 1087-1096. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2015.4108>
20. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12]. 2015. National Institute for Health and Care Excellence [consultado 2017 marzo 26] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer#upper-gastrointestinal-tract-cancers>
21. Schiffman J, Fisher P, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: 57-65. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.57
22. FU D-G. Epigenetic alterations in gastric cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(3):3223-3230. doi:10.3892/mmr.2015.3816.
23. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology Letters*. 2016;11(5):2959-2964. doi:10.3892/ol.2016.4337.
24. Ajani J, D'Amico T, Almhanna K, Bentrem D, Besh S et al; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network. Lifen CHAO. Consultado el 19 de abril del 2017.
25. Bota S, Piscaglia F, Marinelli S, Pecorelli A, Terzi E et al. Comparison of International Guidelines for Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2012;1(3-4):190-200.
26. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO guidelines working group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2012; 23(S7): vii41-vii48. doi: 10.1093/annonc/mds225.
27. Chow P, Choo S, Ng D, Lo R, Wang M et al. National Cancer Centre Singapore Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2016;5(2):97-106.
28. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnosis and therapy of Hepatocarcinoma: update of the topic and the internists role. *Arch Med Int*. 2014; 36(2): 60-65.
29. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999; 19(3): 329-328.
30. Labianca R, Norlinger B, Beretta D, Mosconi S, Mandalá et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2013; 24 (S4): vi64-vi72.

31. Barrett JC. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environ Health Perspect.* 1993; 100: 9-20.
32. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100: 57-70.
33. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011; 144: 646- 674.
34. Barcellos-Hoff M, Lyden D, Wang T. The evolution of cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(7): 511-518.
35. MA J, SHEN H, KAPESA L, ZENG S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology Letters.* 2016;11(5):2959-2964. doi:10.3892/ol.2016.4337.
36. Jang BG, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. *Pathobiology.* 211; 78: 302-310.
37. Lee T, Cheung V, Ng. Liver tumor-initiating cells as a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer letters.* 2013; 338: 101-109.
38. Markowitz S, Bertagnolli M. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-60.
39. Lawrence T, Ten R, Giaccia A. Principles of Radiation Oncology. In: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
40. Taylor A, Powell ME. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? *Cancer Imaging* 2004; 4(2):68–73.
41. Gaspar L, Ding M. A review of intensity-modulated radiation therapy. *Current Oncology Reports* 2008; 10(4):294–299.
42. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: A systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncology* 2008; 9(4):367–375. Erratum in: *Lancet Oncology* 2008; 9(6):513.
43. Noda S, Lautenschlaeger T, Siedow MR, Patel DR, El-Jawahri A et al. Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors. *Seminars in Radiation Oncology* 2009; 19(3):179–186.
44. Detorie N. Helical tomotherapy: A new tool for radiation therapy. *Journal of the American College of Radiology* 2008; 5(1):63–66.
45. Fenwick J, Tomé W, Soisson E, Mehta MP, Rock Mackie T. Tomotherapy and other innovative IMRT delivery systems. *Seminars in Radiation Oncology* 2006; 16(4):199–208.
46. Kavanagh B, Timmerman R. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: An overview of technical considerations and clinical applications. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2006; 20(1):87–95.
47. Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Seminars in Radiation Oncology* 2006; 16(4):249–259.
48. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: Current clinical evidence. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(8):965–970.
49. Olsen D, Bruland O, Frykholm G, Norderhaug, I. Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007; 83(2):123–132.
50. Patel R, Arthur D. The emergence of advanced brachytherapy techniques for common malignancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2006; 20(1):97–118.
51. Connell P, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: A historical perspective. *Cancer Research* 2009; 69(2):383–392.

52. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: Rationale and techniques. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006; 59(2):106–115.
53. Travis L, Hodgson D, Allan J, Van Leeuwen F. Second Cancers. In: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
54. Cuéllar-Garduño N. Interacciones farmacológicas de la quimioterapia y la anestesia. *Farmacología en anestesia*. 2015; 35(S1): 159-162.
55. González W, Rivas S, Martínez-Murillo C, Montaña E, Ramos C, Collazo J. Capítulo 3: Principios de los quimioterápicos. En: Martínez-Murillo C, Ramos C, Montaña E, editores. *Quimioterapia en hematología y oncología*. Primera edición. México D.F: Health Business Group; 2011. p. 21-40.
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer. Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network. Lifen CHAO.
57. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon cancer. Version 2.2016. National Comprehensive Cancer Network. Lifen CHAO.
58. Krawczyk J, Kraj L, Ziarkiewicz M, Wiktor-Jędrzejczak W. Metabolic and nutritional aspects of cancer. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014; 68: 1008- 1014.
59. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(7): 583-594.
60. Gangadharan A, Choi S, Hassan A, Hassan A, Ayoub N et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget*. 2017; 8(14):24009-24030.
61. Marian M, Roberts S. *Clinical nutrition for oncology patients*. 2010. Jones and Barlett Publishers, LLC. Sudbury, MA. Estados Unidos de Norteamérica. p. 1-37.
62. Barajas D, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Hernández-Moreno A, Pintor B et al. Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. *Appetite*. 2017; 114: 23-27.
63. Heber D, Li Z. Nutrition intervention in cancer. *Med Clin N Am*. 2016; 100: 1329-1340.
64. Ryan A, Power D, Daly L, Cushen S, Bhuachalla E et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the nutrition society*. 2016; 75: 199-211.
65. Aapro M, Arends J, Bozzeti F, Fearon K, Grunberg S et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*. 2014; 25(8): 1492-1499.
66. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F; SCRINO Working Group. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. *Support care cancer*. 2012; 20(2): 301-309.
67. International Agency for Research on Cancer. *Cancer & obesity: Cancer cases (at all anatomical sites) among sexes in Latin American and the Caribbean in 2012*. International agency for research on cancer. Lyon, Francia, 2015. [consultado 2017 marzo 09] Disponible en: <http://gco.iarc.fr/obesity/tools-pie>
68. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Cáncer en las Américas, perfiles de país, 2013*: México. Washington D.C, EEUU, 2014. [consultado 2017 marzo 16] Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9010%3A2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9010%3A2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es)
69. White J, Guenter P, Jense G, Malone A, Schofield M; the Academy malnutrition work group; the A.S.P.E.N Malnutrition task forcé; and the A.S.P.E.N Board of directors.

Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012; 36(3): 275-283.

70. Garth A, Newsome, Simmance N, Crowe T. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet*. 2010; 23: 393-401.

71. Ramos M, Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Rivasco P. The diversity of nutritional status in cancer: new insights. *Oncologist*. 2010; 15(5): 523-530.

72. Thompson K, Elliot L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin R, Coble A et al. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017. 117 (2): 297-310.

73. Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*. 2011; 12: 489-495.

74. Cao Dx, Wu Gh, Zhang B, Quan Yj, Wei J, Jin H, Jiang Y, Yang Za. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clinical Nutrition*. 2010; 29: 72-77.

75. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2016; 36(1):11-48.

76. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Burgos R et al; the Home artificial nutrition & chronic intestinal failure, Acute intestinal failure special interest group of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adult. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 171-180.

77. Henry J, Pouly S, Sullivan R, Sharif S, Klemanski D et al. A scoring system for the prognosis and treatment of malignant bowel obstruction. *Surgery*. 2012; 152(4):747-757.

78. Prenen K, Prenen H. Oncological emergencies associated with gastrointestinal tumors. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(4):426-430.

79. Hucl T. Acute GI obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013; 27(5): 691-707.

80. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Evaluación nutricional del paciente con cáncer. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2): 516-523.

81. Argilés J, López-Soriano F, Toledo M, Betancourt A, Serpe R et al. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011; 2(2):87-93.

82. Dakubo G. Capítulo 2: The Warburg phenomenon and other metabolic alterations of cancer cells. En: Dakubo G. *Mitochondrial genetics and cancer*. Springer Science & Business Media. 2010

83. Sawayama H, Ishimoto T, Sugihara H, Miyanari N, Miyamoto Y. Clinical impact of the warburg effect in gastrointestinal cancer (Review). *Int J Oncol*. 2014; 45(4): 1345-1354.

84. Bektas D, Demir S. Anxiety, depression levels and quality of life in patients with gastrointestinal cancer in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(2): 723-731.

85. Betancourt A. Desarrollo de una escala numérica para clasificar grados de caquexia en cáncer [trabajo para optar por el título de Doctor en biología molecular]. *Universitat de Barcelona, España*, 2015.

86. Omlin A, Blum D, Wierecky J, Haile S, Ottery F et al. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013; 4(1):55-61.

87. Pía de la Maza M, Gotteland M, Ramírez C, Araya M, Yudin T et al. Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(6): 637-642.
88. Bovio G, Montagna G, Bariani C, Baiardi P. Upper gastrointestinal symptoms in patients with advance cancer: relationship to nutritional and performance status. *Support Care Cancer.* 2009; 17(10): 1317-1324.
89. Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson K, Komurcu S et al. Evaluation of nutritional status in advance metastatic cancer. *Support Care Cancer.* 2003; 11(10): 652-659.
90. Sánchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, Green D. Gastrointestinal symptoms and weight loss patients receiving chemotherapy. *Br J Nutr.* 2013; 109(5): 894-897.
91. Farrell C, Brearley S, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer.* 20213; 21: 59-66.
92. Mardas M, Madry R, Stelmach-Mardas M. Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2016; 24(6): 2619-2625.
93. Hong J, Omur-Ozbek P, Stanek B, Dietrich A, Duncan S et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol.* 2009; 7: 58-65.
94. Numico G, Longo V, Courthod G, Silvestris N. Cancer survivorship: long-term side-effects of anticancer treatments of gastrointestinal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(4): 351-357.
95. Rodríguez M, Martín M, Padellano L, Palomo A, Puebla Y. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Trans Oncol.* 2010; 12(8): 554-561.
96. Hill A, Kiss N, Hodgson B, Crowe T, Walsh A. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clinical nutrition.* 2011; 30: 92-98.
97. Cooper A, Slack R, Fogelman D, Holmes H, Petzel M. Characterization of Anthropometric Changes that Occur During neoadjuvant Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014. DOI 10.1245/s10434-014-4285-2 <http://sci-hub.cc/10.1245/s10434-014-4285-2>
98. Eriksson S, Nilsson J, Holka P, Eberhard J, Keussen I et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy on skeletal muscle depletion and preoperative sarcopenia in patients with resectable colorectal liver metastases. *HPB.* 2016; 19(4): 331 – 337.
99. Awad S, Tan B, Cui H, Bhalla A, Fearon K et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clinical Nutrition.* 2012; 31: 74-77.
100. Aahlin E, Irino T, Johns N, Brismar T, Nilsson M et al. Body composition indices and tissue loss in patients with resectable gastric adenocarcinoma. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2017; 2(1): e00013.
101. Ebadi M, Mazurak V. Evidence and Mechanisms of Fat Depletion in Cancer. *Nutrients.* 2014; 6(11):5280-5297.
102. Aslani A, Roach P, Smith R. *ANZ J Surg.* 2012; 82(3): 173-178.
103. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(3): 313-319.
104. Shim H, Cheong J, Lee K, Lee H, Lee J et al. Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients. *Yonsei Medical Journal.* 2013; 54(6):1370-1376. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809878/>
105. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, Röhl FW, Feneberg A et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clinical Nutrition.* 2015; 34(6):1122-1127.

106. González W, Rivas S, Martínez-Murillo C, Montaña E et al. Capítulo 3 Principios de los quimioterápicos. En: Martínez-Murillo C, Ramos C, Montaña E. Quimioterapia en hematología y oncología. México, D.F. Health Business Group. 2011. Pp 21-40.
107. Hill A, Kiss N, Hodgson B, Crowe T, Walsh A. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clinical nutrition*. 2011; 30: 92-98.
108. Czito B, Meyer J, Willett C. Overview of gastrointestinal toxicity of radiation therapy. Uptodate. 2017.
109. Ashley S. Postgastrectomy complications. Uptodate. 2017
110. Rodriguez-Bigas M. Overview of colon resection. Uptodate. 2017
111. Andreyev H. GI consequences of cancer treatment: a clinical perspective. *Radiat Res*. 2016; 185 (4): 341-348.
112. National Cancer Institute. Radiation Therapy. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>. 20.05.2017.
113. Hesketh P. Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Uptodate 2017.
114. National Institutes of Health, National Cancer Institute. NCI CTCE, National Cancer Institute common terminology for adverse events. Versión 8.0.
115. Negrin R, Toljanic J. Oral toxicity associated with chemotherapy. UptoDATE.2017.03.31.
116. Wagner J, Arora S. Oncology metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2014; 32(3): 509-525.
117. NATIONAL CANCER INSTITUTE. ACTUALIZADO EN MAYO 09, 2017. Revisado el 21.05.2017 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/related-conditions>
118. Pronsky Z, Crowe J . Food – Medication interactions.. Decimo séptima edición. Food-Medication interactions. Birchrunville, PA.
119. Pañatela L, Jara M, Cornejo M, Lastra X, Contreras M, et al. Relación entre estado nutricional y evolución postoperatoria, en cirugía oncológica digestiva. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 1398-1406.
120. Takahashi H, Chiba T, Tairabune T, Kimura Y, Wakabayashi G et al. A retrospective study on the influence of nutritional status on pain management in cancer patients using the transdermal fentanyl patch. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37(5): 853-857.
121. Meyerhardt J, Kroenke C, Prado C, Kwan M, Castillo A et al. Association of weight change after colorectal cancer diagnosis and outcomes in the Kaiser Permanent Northern California population. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev*. 2016. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0145.
122. Crawford J. Clinical results in cachexia therapeutics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19: 1-6.
123. Parkin E, O'Reilly D, Sherlock D, Manoharan P, Renehan A. Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Ober Rev*. 2014; 15(5): 434-451.
124. Winkels R, Heine-Bröring R, van Zutphen M, van Harten-Gerritsen S, Kok D et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer*. 2014;14:374. DOI:10.1186/1471-2407-14-374.
125. Lawrence W. Nutritional consequences of surgical resection of gastrointestinal tract for cancer. *Cancer research*. 1977; 37: 2379-2386.
126. Schütte K, Schulz C, Malfertheiner P. Nutrition and hepatocellular cancer. *Gastrointestinal tumors*. 2015; 2: 188-194.
127. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients are risk for malnutrition? *Nutrition*. 2015; 31(4): 594-597.

128. Anthony P. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutrition in clinical practice*. 2008; 23(4): 373-382.
129. French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(8): 667-674.
130. Rodríguez-García W, García-Castañeda L, Orea-Tejeda A, Mendoza-Núñez V, González-Islas G et al. Handgrip strength: Reference values and its relationship with bioimpedance and anthropometrics variables. *Clinical Nutrition*. 2017; e1-e5. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.010>.
131. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol*. 2009; 20(1): 17-25.
132. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública*. 1997; 71(2): 127-137.
133. Thompson C. Biochemical test, medical data, and procedures En: Charney P, Malone A. *Pocket guide to nutrition assessment*. Academy of Nutrition and Dietetics. Tercera edición. United States of America: The Academy of Nutrition and Dietetics; 2016.
134. Prieto J, Yuste J. *La clínica y el laboratorio*. 22ª edición. Elsevier Masson. 2015. Barcelona.
135. Gröber U, Holzhauer P, Kisters K, Holick M, Adamietz I. Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients*. 2016;8(3):163.
136. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2016; 130(Suppl 2):S32-S40.
137. Nguyen T, Batterham M, Edwards C. Comparison of resting energy expenditure between cancer subjects and healthy controls: A meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2016;68(3):374-87.
138. Lach K, Peterson S. Nutrition support for critically ill patients with cancer. *Nutrition in clinical practice*. 2017: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533617712488>
139. Bauer J, Ash S, Davidson W. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. 2006; *Nutr Diet* 63, S3–S32.
140. Hurt R, McClave S, Martindale R, Ochoa J, Coss-Bu J et al. Summary points and consensus recommendations from the International protein Summit. *Nutrition in clinical practice*. 32(S1): S142-S151.
141. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997); Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); and Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001); Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate (2005); and Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011).
142. Reeves M, Battistutta D, Capra S, Bauer J, Davies P. Resting energy expenditure in patients with solid tumors undergoing anticancer therapy. *Nutrition*. 2006; 22: 609-615.
143. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013; 87: 172-200.
144. Bozzetti F, Zuperc-Kania B. Toward a cancer-specific diet. *Clinical nutrition*. 2016; 35(5): 1188-1195.
145. Van Blarigan E, Meyerhardt J. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. 2015; 33(16): 1825-1834.

146. Allen B, Bhatia S, Anderson C, Eichenberg-Gilmore J, Sibenalker Z et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*. 2014; 2: 963-970.
147. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimens for cancer patients. *Med Oncol*. 2017; 34(5): 72.
148. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (2002/2005). The report may be accessed via [www.nap.edu](http://www.nap.edu).
149. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest Tumors*. 2015; 2: 178: 187.
150. Tapsell L; Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia group. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. *Nutrition & Dietetics*. 2006; 63(S1): S5-S32.
151. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hüber M et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*. 2017: 1-28. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
152. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes A, Geller M, Siqueira-Batista R. Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1).
153. Sierpina V, Levine L, McKee J, Campbell C, Lian S, Frenkel M. Nutrition, metabolism and integrative approaches in cancer survivors. *Semin. Oncol Nurs*. 2015; 31(1): 42-52.
154. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: NO-surgical oncology. *Clinical nutrition*. 2006; 25: 245-259.
155. Huhmann M, August D. Nutrition support in surgical oncology. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24: 520-526.
156. Capra S, Bauer J, Davidson W, Ash S. Nutrition therapy for cancer-induced weight loss. *Nutrition in clinical practice*. 2002; 17(4): 210-213.
157. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao D et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine & Science in sport & Exercise*. 2010: 1409-1426.
158. Burr J, Jones L, Shephard R. Physical activity for cancer patients: Clinical risk assessment for exercise clearance and prescription. *Canadian Family Physician*. 2012; 58(9): 970-973.
159. Braicu C, Mehterov N, Viafmirov B, Sarsafan V, Atanasot A et al. Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. *Semin Cancer Biol*. 2017: 17: 3017-2.
160. Park EJ, Pezzuto J. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*. 2015; 1852(6): 1071-1113.
161. Amiri F, Zarnani A, Zand H, Koohdani F, Jeddi-Tehrani M et al. Synergistic anti-proliferative effect of resveratrol and etoposide on human hepatocellular and colon cancer cell lines. *Eur J Pharmacol*. 2013; 18(1): 34-40.
162. Lin Y, Lin L, Lin S, Chang C. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer*. 2010; 62(5): 682-691.
163. Sangthawan D, Phunggrassami T, Sinkitjarurnchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96(1): 69-76.

164. Musa N, Howarth G, Tran C. Zinc Supplementation Alone Is Effective for Partial Amelioration of Methotrexate-induced Intestinal Damage. *Altern Ther Health Med*. 2015; 21(S2): 22-31.
165. de Vasconcelos S, Morais N, Martins L, paiva N, Nascimento V et al. Dietary supplementation with omega-3 fatty acid attenuates 5-fluorouracil induced mucositis in mice. *Lipis Health Dis*. 2015; 14:54.DOI: 10.1186/s12944-015-0052-z.
166. Fruchtenicht A, Poziomyck A, Kabke G, Loss S, Antoniazzi J et al. Nutritional risk assessment in critically ill cancer patients: systematic review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2015;27(3): 274-283.
167. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0. U.S Department of Health and Human Services. 2009; 4(3).
168. National Institutes of Health, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 9.0.
169. McMillan D. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013; 39: 534-540.
170. Eastern Cooperative Oncology Group. Common Toxicity Criteria. 2007. Disponible en: Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5: 649-655.
171. Chumpitazi B, Self M, Czyzewski D, Cejka S, Swank P et al. Bristol stool form scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28(3): 443-448.
172. Wilson MM, Thomas D, Rubenstein L, Chibnall J, Anderson S et al. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 1074-1081.
173. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 703-709.
174. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(5): 365-376.
175. Cella D, Eton DT, Lai JS et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(6): 547–561.
176. Disponible en: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System. [www.facit.org/FACITOrg/](http://www.facit.org/FACITOrg/). Consultado el: 06.08.2017.
177. Zigmond A, Snaith R. The Hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-370.
178. Gabriel SE. *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
179. United States Department of Agriculture. Food-A-Pedia: SUPERTRACKER. Disponible en: <https://supertracker.usda.gov/login.aspx?sessionEnded=1> [Consultado el 12/08/2017, 01:03 hrs ]

## ANEXOS

### ANEXO 1. Criterios de clasificación de la American Joint Cancer Committee (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) para cáncer de estómago<sup>11</sup>.

Tumor primario		Nódulos linfáticos regionales		Metástasis distantes	
TX	Tumor primario que no puede valorarse	NX	Nódulos linfáticos regionales que no pueden valorarse	M0	Sin metástasis distal
T0	Sin evidencia de tumor primario	N0	Sin nódulos linfáticos distantes con metástasis	M1	Metástasis distante o citología peritoneal positiva
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraperitoneal sin invasión de la lámina propia.	N1	Metástasis en 1-2 regiones de nódulos linfáticos		
T1a	Tumor invade la lámina propia o la <i>muscularis mucosae</i>	N2	Metástasis en 3-6 regiones de nódulos linfáticos		
T1b	Tumor que invade la submucosa	N3	Metástasis en 7 o más regiones de nódulos linfáticos		
T2	Tumor que invade la muscularis propia	N3a	Metástasis en 7-15 regiones de nódulos linfáticos		
T3	Tumor que penetra la subserosa, tejido conectivo sin invasión de peritoneo visceral o estructuras adyacentes	N3b	Metástasis en 16 o más regiones de nódulos linfáticos		
T4	Tumor que invade la serosa o estructuras adyacentes				
T4a	Tumor que invade la serosa				
T4b	Tumor que invade estructuras adyacentes				

Adaptado de: Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(S5): v38-v49.

## ANEXO 1.1 Estadios anatómicos y grupos pronósticos para cáncer de estómago<sup>11</sup>

Estadio	Estadio T	Estadio N	Estadio M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0-1	M0
	T4a	N2	M0
	T3a	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2-3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de: Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016; 27(S5): v38-v49.

## ANEXO 2: Etapas de clasificación de BCLC<sup>29</sup>

Estadio	PST	Estadio del tumor	Estado funcional del hígado	Intensión terapéutica
Estadio A HCC temprano				
A1	0	Simple	Sin hipertensión portal y bilirrubina normal	RADICAL Resección quirúrgica, terapia ablativa
A2	0	Simple	Hipertensión portal y bilirrubina normal	RADICAL Resección quirúrgica, terapia ablativa → trasplante/ tratamiento percutáneo
A3	0	Simple	Hipertensión portal y bilirrubinas anormales	Trasplante/ tratamiento percutáneo
A4	0	3 tumores <3 cm	Child-Pugh A-B	Trasplante/ tratamiento percutáneo
Estadio B HCC intermedio	0	Multinodular	Child-Pugh A-B	PALIATIVO TACE
Estadio C HCC avanzado	1-2*	Invasión vascular o diseminación extrahepática	Child-Pugh A-B	PALIATIVO Agentes antiangiogénicos que estabilicen la progresión tumoral (sorafenib).
Estadio D HCC terminal	3-4	Cualquiera	Child-Pugh C#	SINTOMÁTICO Tratamiento de soporte

Estadio A y B: Todos los criterios se deben de cumplir.

Estadio C: Al menos se debe de cumplir con un criterio. \*PST 1-2 o invasión vascular/diseminación extrahepática.

Estadio D: Al menos se debe de cumplir con un criterio. #PST 3-4 o Child-Pugh C

PTS: Performance status test (el mejor predictor de supervivencia que se basa en la presencia de síntomas relacionados con el cáncer).

TACE (caterización arterial de ramas arteriales del tumor se instilan agentes quimioterápeuticos como lipiodol o doxorubicina con posterior embolización mecánica de las ramas con microesferas plásticas o de gelfoam).

**Adaptado de: Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999; 19(3): 329-328.**

**ANEXO 3. Criterios de clasificación de la American Joint Cancer Committee (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) para cáncer de colon y recto<sup>30</sup>**

Tumor primario (T)	TX	El tumor primario no puede evaluarse.
	T0	Sin evidencia de tumor primario.
	Tis	Carcinoma in situ (intraepitelial o invasión de la lámina propia).
	T1	Tumor que invade mucosa.
	T2	Tumor que invade la muscularis propia.
	T3	Tumor que invade a través de la muscularis propia los tejidos pericorectales.
	T4a	Tumor que penetra en la superficie del peritoneo.
	T4b	Tumor que invade directamente a otros órganos o estructuras.
Nódulos linfáticos regionales (N)	NX	Nódulos linfáticos regionales que no pueden valorarse.
	N0	Sin metástasis a nódulos linfáticos regionales.
	N1	Metástasis en una de las 3 regiones linfáticas.
	N1a	Metástasis en una región de nódulos linfáticos.
	N1b	Metástasis en dos a tres regiones de nódulos linfáticos.
	N1c	Tumores satélites ubicados en la subserosa o en tejidos no peritoneales.
	N2	Metástasis en 4 o más regiones de nódulos linfáticos.
Metástasis distantes(M)	M0	Sin metástasis distantes.
	M1	Metástasis distante.
	M1a	Metástasis confinada a un órgano o una sola región.
	M1b	Metástasis en más de un órgano o región del peritoneo

Adaptado de: Labianca R, Norlinger B, Beretta D, Mosconi S, Mandalá et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2013; 24 (S4): vi64-vi72.

**Estadios anatómicos y grupos pronósticos para cáncer de colon y recto<sup>30</sup>**

Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
Estadio anatómico/grupos pronósticos					
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M2b	-	-

Adaptado de: Labianca R, Norlinger B, Beretta D, Mosconi S, Mandalá et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2013; 24 (S4): vi64-vi72.

**ANEXO 4. Sitios de absorción de macronutrientos, micronutrientos y electrolitos.**

SITIO DE ABSORCIÓN	IONES, ELECTROLITOS, MOLÉCULAS	VITAMINAS	MACRONUTRIENTOS
<b>Estomago</b>	Agua		
	Cobre		
	Yodo		
	Fluor		
	Molibdeno		
<b>Duodeno</b>	Calcio	Tiamina	
	Fósforo	Riboflavina	
	Magnesio	Niacina	
	Hierro	Biotina	
	Cobre	Folato	
	Selenio	Vitamina A	
		Vitamina D	
		Vitamina E	
	Vitamina K		
<b>Yeyuno</b>	Calcio	Vitamina A	Lípidos
	Fósforo	Vitamina D	Monosacáridos
	Magnesio	Vitamina E	Aminoácidos
	Hierro	Vitamina K	Dipeptidos y tripeptidos
	Zinc	Tiamina	
	Cromo	Riboflavina	
	Manganeso	Niacina	
	Molibdeno	Pantotenato	
		Biotina	
		Folato	
		Piridoxina	
		Vitamina C	
<b>Íleon</b>		Vitamina C	Magnesio
		Vitamina B12	
		Folato	
		Vitamina D	
		Vitamina K	
<b>Colon</b>	Agua	Vitamina K	Ac. Grasos de cadena corta
	Sodio	Biotina	
	Cloro		
	Potasio		

**Anexo 5. Toxicidad hepática, National Cancer Institute<sup>168</sup>**

Signo/síntoma	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Aumento de fosfatasa alcalina	> 2.5 veces por arriba del límite superior	> 2.5 a 5 veces por arriba límite superior	>5 a 20 veces por arriba del límite superior	> 20 veces por arriba del límite superior	-
Aumento de bilirrubina total	> 1.5 veces por arriba del límite superior	> 1.5 a 3 veces por arriba del límite superior	> 3 a 10 veces por arriba del límite superior	> 3 veces por arriba del límite superior	
Aumento de gama glutamil transpeptidasa	> 2.5 veces por arriba del límite superior	> 2.5 a 5 veces por arriba límite superior	>5 a 20 veces por arriba del límite superior	> 20 veces por arriba del límite superior	
Aumento de aspartato amino transferasa	> 3 veces por arriba del límite superior	> 3 a 5 veces por arriba límite superior	>5 a 20 veces por arriba del límite superior	> 20 veces por arriba del límite superior	
Aumento de alanino amino transferasa	> 3 veces por arriba del límite superior	> 3 a 5 veces por arriba límite superior	>5 a 20 veces por arriba del límite superior	> 20 veces por arriba del límite superior	
Falla hepática clínica			Asterixis, encefalopatía leve, sin impacto en actividades de la vida diaria	Encefalopatía moderada a severa, coma, aumento de mortalidad	Desceso
Hipertensión portal		Disminución del flujo de la vena porta	Fluj retrogrado de la vena porta, varices esofágicas y/o ascitis	Aumento de mortalidad	Desceso

Adaptado de: National Institutes of Health, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 9.0

### Anexo 6. Citotóxicos asociados con cuadros diarreicos

Fármacos químiotóxicos	Observaciones
Fluoropirimidinas (fluorouracilo, ftorafur-uracil)	Severidad dosis dependiente, duración del cuadro aproximadamente 5 días (incidencia 50%). Otros síntomas: Deshidratación severa Toxicidad aumenta al combinarse con leucovorin, oxaliplatin o iriotecan
Capecitabina (precursor de fluorouracil)	Otros síntomas: síndrome mano-pie (eritrodístesia de palma-plata), neutropenia, mucositis, neurotoxicidad, cardiotoxicidad
Ftorafur	Severidad del cuadro grado 3 o 4 (incidencia 12%). Otros síntomas: Toxicidad gastrointestinal severa Toxicidad incrementa con cualquier otro citotóxico
Iriotecan	Cuadro diarreico inmediato (30 min) y tardío (6 días después) Otros síntomas: Calambres abdominales, rinitis, lagrimeo, y salivación Toxicidad: disminuye al usar loperamida
Inhibidores moleculares del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR): sorafenib, sunitinib, axitinib, regorafenib, ponatinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, vandetanib	Severidad del cuadro grado 3 o 4 (incidencia 30 a 79%)
FLOX (Oxaliplatin + fluorouracilo o leucovorin)	Severidad dosis dependiente (incidencia 4%) Otros síntomas: Síndrome de daño a la pared intestinal, deshidratación que requiere atención hospitalaria, ulceración y engrosamiento de la pared intestinal, sepsis de origen intestinal y neutropenia (con o sin bacteremia asociada). Toxicidad: Dosis dependiente
FOLFIRI (fluorouracilo + leucovorin + iriotecan)	Incidencia 10 a 14% Otros síntomas: Toxicidad gastrointestinal Toxicidad: Disminuye si se administra a infusión continua en comparación con bolos
Iriotecan + Fluorouracilo + Leucovorin	Otros síntomas: Náusea, vómito, calambres abdominales, deshidratación, neutropenia, fiebre y desequilibrios electrolíticos Aumento de mortalidad Toxicidad: Se potencia entre los 3 fármacos.
XELOX (Oxaliplatin + capecitabina)	Diarrea poco intensa Otros síntomas: Hiperbilirrubinemia leve a moderada.
Inhibidores de angiogénesis (bevacizumab, aflibercept)	Otros síntomas: Perforación gastrointestinal en cualquier sitio del tubo digestivo por lo regular alejados del tumor o de sitios de anastomosis, en sitios que han recibido radiación previa o cerca de dehiscencia de anastomosis; aire libre en asas; hemoperitoneo o abscesos intraabdominales

Otros fármacos que causan cuadros de diarrea: agentes con blancos moleculares (sorafenib, sunitinib, afatinib, ceritinib); pemetrexed, cabazitaxel, bortezomib, vorinostat.

**Anexo 7. Principales fármacos empleados en el tratamiento de neoplasias gastrointestinales<sup>117</sup>**

**Agentes aprobados para el tratamiento del cáncer gástrico**

Cyramza (Ramucirumab)	Fluorouracil IV	Mutamycin (Mitomycin C)
Docetaxel	Herceptin (Trastuzumab)	Ramucirumab
Clorhidrato de Doxorubicin	Mitomycin C	Taxotere (Docetaxel)
5-FU (Fluorouracil IV)	Mitozytrex (Mitomycin C)	Trastuzumab

**Combinación de agentes para pacientes con cáncer gástrico**

FU-LV	TPF	XELIRI
-------	-----	--------

**Agentes aprobados para el tratamiento de cáncer de páncreas**

Abraxane (Paclitaxel)	Gemzar (Clorhidrato de Gemcitabina)	Paclitaxel formulación estabilizada por nanoparticulas
Afinitor (Everolimus)	Clorhidrato de Irinotecan	Sunitinib Malate
Clorhidratode Erlotinib	Liposome	Sutent (Sunitinib Malate)
Everolimus	Mitomycin C	Tarceva (Clorhidrato de Erlotinib)
5-FU (Fluorouracil IV)	Mitozytrex (Mitomycin C)	
Fluorouracil IV	Mutamycin (Mitomycin C)	
Clorhidrato de Gemcitabina	Onivyde (Clorhidrato de Irinotecan Liposomal)	

**Combinación de agentes para pacientes con cáncer pancreático**

FOLFIRINOX	Gentacitabina-CISPLATIN	Gentacitabina-Oxaliplatino
------------	-------------------------	----------------------------

**Combinación de agentes para pacientes con tumores neuroendócricos gastroenteropancreaticos**

Lanreotide Acetate	Afinitor (Everolimus)	
Somatuline Depot (Acetato de lanreotido)	Everolimus	

**Combinación de agentes para pacientes con cáncer de hígado**

Tosilato de Sorafenib	Stivarga (Regorafenib)	
Regorafenib	Tosilato de Sorafenib	

**Agentes aprobados para cáncer de cabeza y cuello**

Abitrexate (Metotrexate)	Folex PFS (Metotrexate)	Nivolumab
Blenoxane (Bleomycin)	Hydrea (Hydroxiurea)	Opdivo (Nivolumab)
Bleomicina	Hydroxiurea	Pembrolizumab
Cetuximab	Keytruda (Pembrolizumab)	Docetaxel
Docetaxel	Metotrexate	
Erbix (Cetuximab)	Metotrexate LPF	
Folex (Metotrexate)	(Metotrexate)	
	Mexate (Metotrexate)	
	Mexate-AQ (Metotrexate)	

**Combinación de agentes usados en cáncer de cabeza y cuello**

TPF		
-----	--	--

**Agentes aprobados para el tratamiento de cáncer esofágico**

Cyramza (Ramucirumab)	Herceptin (Trastuzumab)	Taxotere (Docetaxel)
Docetaxel	Ramucirumab	Trastuzumab

**Combinación de agentes usados en pacientes con cáncer de esófago**

FU-LV	XELIRI	
-------	--------	--

**Agentes aprobados para el tratamiento de cáncer de colon**

Avastin (Bevacizumab)	Fluorouracil Injection	Stivarga (Regorafenib)
Bevacizumab	Irinotecan Hydrochloride	Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride
Camptosar (Irinotecan Hydrochloride)	Leucovorin Calcium	Vectibix (Panitumumab)
Capecitabine	Lonsurf (Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride)	Wellcovorin (Leucovorin Calcium)
Cetuximab	Oxaliplatin	Xeloda (Capecitabine)
Cyramza (Ramucirumab)	Panitumumab	Zaltrap (Ziv-Aflibercept)
Eloxatin (Oxaliplatin)	Ramucirumab	Ziv-Aflibercept
Erbix (Cetuximab)	Regorafenib	
5-FU (Fluorouracil Injection)		

**Combinación de agentes empleados en cáncer de colon**

CAPOX	FOLFIRI-CETUXIMAB	XELIRI
FOLFIRI	FOLFOX	XELOX
FOLFIRI-BEVACIZUMAB	FU-LV	

**Agentes aprobados para cáncer rectal**

Avastin (Bevacizumab)	Fluorouracil Injection	Stivarga (Regorafenib)
Bevacizumab	Irinotecan Hydrochloride	Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride
Camptosar (Irinotecan Hydrochloride)	Leucovorin Calcium	Vectibix (Panitumumab)
Capecitabine	Lonsurf (Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride)	Wellcovorin (Leucovorin Calcium)
Cetuximab	Oxaliplatin	Xeloda (Capecitabine)
Cyramza (Ramucirumab)	Panitumumab	Zaltrap (Ziv-Aflibercept)
Eloxatin (Oxaliplatin)	Ramucirumab	Ziv-Aflibercept
Erbix (Cetuximab)	Regorafenib	
5-FU (Fluorouracil Injection)		

**Combinación de agentes empleados en cáncer de recto**

CAPOX	FOLFIRI-CETUXIMAB	XELIRI
FOLFIRI	FOLFOX	XELOX
FOLFIRI-BEVACIZUMAB	FU-LV	

**Anexo 8. Escalas para valorar el pronóstico de los pacientes con neoplasias gastrointestinales<sup>169</sup>.**

Modified Glasgow prognostic score (mGPS)		
PCR ≤10 mg/L +	Albúmina ≥35 g/L	0
PCR > 10 mg/L		1
PCR >10 mg/L +	Albúmina <35 g/L	2

Adaptado de: McMillan D. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. Cancer treatment reviews. 2013; 39: 534-540.

### ANEXO 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Criterios comunes de toxicidad con enfoque en estado nutricional

		0	1	2	3	4
Leucopenia	Leu x 10 <sup>3</sup> Granulocitos/Bandas Linfocitos	≥4.0 ≥2.0 ≥2.0	3.0-3.9 1.5-1.9 1.5-1.9	2.0-2.9 1.0-1.4 1.0-1.4	1.0-1.9 0.5-0.9 0.5-0.9	
Trombocitopenia	Plt x 10 <sup>3</sup>	WNL	75.0-Normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Anemia	Hemoglobina	WNL	10.0-Normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Hemorragia (clínica)	-----	ninguno	leve	Moderado 1-2 PGB	Moderado 3-4 PGB	Masivo >4 PGB
Infección	-----	ninguno	leve	Moderada, infección localizada	Severa, infección sistémica	Sitio de infección que aumenta mortalidad
Fiebre en ausencia de infección	-----	Ninguno	37.1° - 38.0° C	38.1-40.0°C	>40.0°C por menos de 24 horas	>40.0°C por más de 24 horas e hipotensión
GU	Creatinina	WNL	<1.5 x N	1.5-3.0 x N	3.1-6.0 x N	>6.0 x N
	Proteinuria	Sin cambio	<3 g/L	3-10 g/L	>10 g/L	Sx nefrótico
	BUN	<1.5 x N	1.5 – 2.5 x N	2.6- 5 x N	5.1- 10 x N	>10 x N
GI	Náuseas	Ninguno	Capaz de tener un consumo adecuado	Consumo disminuido pero puede comer	Consumo bajo	-----
	Vómito	Ninguno	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	6-10 episodios en 24 horas	>10 episodios en 24 horas o necesidad de NP
	Diarrea	Ninguno	+2-3 evacuaciones/día	+ 4-6 evacuaciones/día o evacuaciones nocturnas o retortijones	+7-9 evacuaciones/día o incontinencia o retortijones severos	≥ 10 episodios/día o necesidad de NP
	Estomatitis	ninguno	Úlceras indoloras, eritema o inflamación leve	Eritema doloroso, edema o úlceras, puede comer	Eritema doloroso, edema o úlceras, no puede comer	Requiere soporte nutricional
Hepático	Bilirrubina	WNL	-----	<1.5 x N	1.5- 3.0 x N	>3.0 x N
	Transaminasas	WNL	≤ 2.5 x N	2.6 – 5.0 x N	5.1 – 20.0 x N	>20.0 x N
Cambio de peso	-----	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20%	-----
Metabólica	Neuro-constipación	Ninguna o sin cambio	leve	moderado	severo	Íleo ≥ 96 horas
	Hiper glucemia	<116	116-160	161-250	251-500	>500 o cetoacidosis
	Hipo glucemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amilasa	WNL	<1.5 x N	1.5 – 2.0 x N	2.1 5.0 x N	>5.1 x N
	Hiper calcemia	<10.6	10.6 – 11.5	11.6 – 12.5	12.6 – 13.5	≥ 13.5
	Hipo calcemia	>8.4	8.4 – 7.8	7.7 – 7.0	6.9 – 6.1	≤ 6.0
Hipo magnesemia	>1.4	1.4 – 1.2	1.1 – 0.9	0.8 – 0.6	≤ 0.5	

**PGB: Paquetes blogulares.**

Adaptado de: Eastern Cooperative Oncology Group. Common Toxicity Criteria. 2007. Disponible en: Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655.

## ANEXO 10. Escala para evaluar funcionalidad.

### Escala Karnofsky<sup>170</sup>

100	Normal, sin quejas; no hay evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar actividades normales; signos o síntomas menores de enfermedad
80	Actividades normales con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Puede auto-cuidarse pero es incapaz de realizar actividades laborales o cotidianas
60	Requiere de asistencia ocasional pero es capaz de realizar la mayoría de sus actividades de autocuidado
50	Requiere asistencia de manera considerable y cuidado médico frecuente
40	Incapacitado, requiere de ayuda y asistencia especial
30	Severamente incapacitado; es necesario que este hospitalizado pero no hay muerte inminente
20	Muy enfermo; hospitalizado y es necesario soporte vital
10	Moribundo
0	Muerto

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655.

**ANEXO 11. Evaluación estandarizada de síntomas de impacto nutricional asociados a la neoplasia y/o intervención terapéutica<sup>167</sup>**

0= sin toxicidad

1= toxicidad leve

2= toxicidad moderada

3= toxicidad severa

4= toxicidad que pone en riesgo la vida

5= toxicidad letal

Desordenes gastrointestinales					
Efecto adverso	1	2	3	4	5
Distensión abdominal	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no necesaria	Sintomático; limita actividades laborales de la vida diaria	Malestar severo, limita actividades de autocuidado personal	-	-
Dolor abdominal	Dolor leve	Dolor moderado, limita actividades laborales	Dolor severo, limita actividades de autocuidado	-	-
Ascitis	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no necesaria	Sintomático; requiere de intervención médica	Síntomas severos; medidas de invasivas necesarias	Consecuencias que aumentan mortalidad, intervención quirúrgica indicada	Muerte
Inflamación	Sin cambios en función intestinal o en el consumo de alimentos	Sintomático, consumo de alimentos disminuido, cambio en la función intestinal	-	-	-
Colitis	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no es necesario intervenir	Dolor abdominal, moco o sangre en heces	Dolor abdominal severo; cambio en hábitos intestinales; signos peritoneales; intervención médica indicada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Hemorragia intestinal	Leve; intervención no indicada	Síntomas moderados; intervención médica o cauterización menor indicada	Transfusión o intervención laparoscópica o endoscópica necesaria	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Obstrucción de colon	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no hay intervención indicada	Sintomático, función GI alterada	Hospitalización necesaria; inhabilitante; intervención quirúrgica indicada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Constipación	Síntomas intermitentes u ocasionales; uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificaciones dietéticas o enemas.	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes o enemas; hay limitación de actividades laborales diarias	Estreñimiento refractario en el cual esta indicado desimpactación manual; limita las actividades de autocuidado	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Diarrea	Aumento del número de evacuaciones regulares a <4/día; aumento leve en el gasto por ostomía comparado con lo habitual	Aumento a 4-6 evacuaciones/día; incremento moderado en gasto por ostomía comparado con lo habitual	Aumento a ≥7 evacuaciones por día; incontinencia, hospitalización indicada, aumento severo en el gasto por ostomía; actividades de autocuidado limitado	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte

Efecto adverso	1	2	3	4	5
Boca seca	Sintomático (saliva espesa) sin alteraciones dietéticas significativas; flujo de saliva sin estímulo >0.2mL/min	Síntomas moderados, alteraciones en consumo de alimentos (incremento en consumo de agua u otros lubricantes; dieta limitada a purés y/o alimentos suaves); salivación sin estímulo de 0.1-0.2 mL/min	Inhabilidad para alimentarse vía oral adecuadamente; NE o NPT indicado; salivación <0.1mL/min	-	-
Dispepsia	Síntomas leves, intervención no indicada	Síntomas moderados; intervención médica indicada	Síntomas severos; intervención quirúrgica requerida	-	-
Disfagia	Asintomático; capacidad de consumir una dieta regular	Sintomático; y deglución alterada	Capacidad de deglución severamente alterada; NE o NPT requerida hospitalización requerida	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Obstrucción esofágica	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; no hay intervención indicada	Sintomática, función GI alterada; limita actividades laborales cotidianas	Hospitalización indicada; intervención quirúrgica electiva; inhabilitante; actividades de autocuidado limitadas	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Dolor esofágico	Leve	Moderado; limita actividades laborales cotidianas	Severo; limita autocuidado	-	-
Esofagitis	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada	Sintomático; alteración en deglución.	Deglución severamente alterada; NE, NPT u hospitalización necesarias	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Flatulencias	Síntomas leves; intervención no indicada	Moderada; secuelas psicosociales persistentes	-	-	-
Gastritis	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada	Sintomático; función GI alterada; intervención médica indicada	Función gástrica o consumo de alimentos severamente alterados; NPT u hospitalización necesarios	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Síntomas leves; intervención no indicada	Síntomas moderados; intervención médica indicada	Síntomas severos; intervención quirúrgica indicada	-	-
Dolor gastrointestinal	Leve	Moderado, limita actividades laborales	Severo, limita actividades de autocuidado	-	-
Gastroparesis	Nauseas leves, saciedad temprana, distensión, sin cambios en consumo de alimentos	Síntomas moderados, capaz de mantener una dieta y estilo de vida sin alteraciones; podría requerir intervención farmacológica	Pérdida de peso, refractaria a intervención médica; incapaz de mantener un consumo adecuado de alimentos	-	-
Malabsorción	-	Modificaciones dietéticas, intervención oral indicada	Incapacidad de alimentarse adecuadamente, NPT indicada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte

Efecto adverso	1	2	3	4	5
Mucositis oral	Asintomático; observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada	Dolor moderado; sin interferir con el consumo de alimentos; modificar dieta	Dolor severo; interfiere con el consumo de alimentos	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Náuseas	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos alimentarios	Disminución del consumo de alimentos, pérdida de peso significativa; deshidratación y/o malnutrición	Consumo inadecuado de alimentos y/o líquidos. NE, NPT u hospitalización requerida	-	-
Mucositis intestinal	Asintomático o síntomas leves; intervención no indicada	Sintomático, intervención médica indicada, limita actividades laborales diarias	Dolor severo, interfiere con el consumo oral; NE, NPT u hospitalización requerida, limita actividades de autocuidado	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte
Dolor estomacal	Leve	Moderado, limita actividades laborales cotidianas	Dolor severo limita actividades de autocuidado	-	-
Vómito	1-2 episodios (con al menos 5 minutos de separación) en 24 horas	3-5 episodios (con al menos 5 minutos de separación) en 24 horas	≥6 episodios (con al menos 5 minutos de separación) en 24 horas. NE, NPT u hospitalización requerida	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente	Muerte

Adaptado de: National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0. U.S Department of Health and Human Services. 2009; 4(3).

## ANEXO 12. Escala de heces de Bristol<sup>171</sup>

Tipo 1 → Bolas separas y duras, como nueces (difíciles de pasar).

Tipo 2 → En forma de salchicha pero aterronada.

Tipo 3 → Como una salchicha pero con grietas sobre la superficie.

Tipo 4 → Como una salchicha o serpiente, lisa y suave.

Tipo 5 → Gotas suaves con bordes definidos (faciles de pasar)

Tipo 6 → Piezas aguadas con bordes irregulares, evacuaciones blandas.

Tipo 7 → Acuosa, piezas no solidas, complementamente líquidos.

Adaptado de: Chumpitazi B, Self M, Czyzewski D, Cejka S, Swank P et al. Bristol stool form scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. Neurogastroenterol Motil. 2016; 28(3): 443-448.

**ANEXO 13. Escala para valorar apetito y cambios de apetito  
Simplified Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ)<sup>85, 172</sup>**

**Mi apetito es:**

- a) Muy pobre
- b) Pobre
- c) Normal
- d) Bueno
- e) Muy bueno

**Cuando como...**

- a) Me siento saciado después de comer sólo unos pocos bocados
- b) Me siento saciado después de comer un tercio de una comida
- c) Me siento saciado después de comer media comida
- d) Me siento saciado después de comer la mayor parte de la comida
- e) Difícilmente me siento saciado

**La comida me sabe**

- a) Sin sabor
- b) Mal
- c) Normal
- d) Bien
- e) Muy bien

**Normalmente como:**

- a) Menos de una comida al día
- b) Una comida al día
- c) Dos comidas al día
- d) Tres comidas al día
- e) Más de tres comidas al día

A= 1 b= 2 C= 3 D=4 e= 5

**INTERPRETACIÓN**

20 puntos= Persona sin anorexia y sin riesgo de perder peso.

<14puntos = Personas con anorexia en riesgo de perder el 5% del peso corporal actual en los siguientes 6 meses.

Adaptado de: Wilson MM, Thomas D, Rubenstein L, Chibnall J, Anderson S et al. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. Am J Clin Nutr. 2005; 82: 1074-1081.

Adaptado de: Betancourt A. Desarrollo de una escala numérica para clasificar grados de caquexia en cáncer [trabajo para optar por el título de Doctor en biología molecular]. Universitat de Barcelona, España, 2015.

## ANEXO 14. Examen físico centrado en la nutrición

<i>Signos de deficiencias de micronutrientes</i>	
Signo o desorden carencial asociado	Nutriente asociado
Actividad mental lenta	Hierro, zinc, tiamina
Alopecia	Zinc, biotina, vitamina C
Ataxia	Cobalamina, zinc, tiamina
Beriberi húmedo	Tiamina
Beriberi seco	Tiamina
Ceguera nocturna	Vitamina A
Cierre de heridas deficiente	Zinc, vitamina C
Coiloniquia	Hierro
Cretinismo	Yodo
Demencia	Niacina, cobalamina
Depresión	Magnesio, zinc, biotina, vitamina C, cobalamina
Dermatitis escrotal o vaginal	Riboflavina
Dermatitis inespecífica	Cobre, zinc, energía y proteínas, manganeso, niacina, biotina, vitamina E, piridoxina
Dermatitis pelagrosa	Niacina
Disebacea (seborrea naso-labial)	Riboflavina
Equimosis	Vitamina C
Escorbuto	Vitamina C
Estomatitis angular	Riboflavina
Facilidad para presentar hematomas	Vitamina C
Fotofobia	Riboflavina
Gingivitis	Vitamina C
Halitosis	Hierro, zinc, cobalamina, vitamina A
Hiperoxaluria	Piridoxina
Hiperpigmentación cutánea	Niacina
Hiperqueratosis folicular tipo I	Vitamina A y posiblemente de riboflavina
Hiperqueratosis folicular tipo II	Vitamina C
Hiporeflexia/areflexia	Tiamina
Hipotonía	Tiamina
Lengua geográfica	Riboflavina, niacina, ácido fólico, biotina
Lengua magenta	Riboflavina, niacina
Leuconiquia	Selenio
Leucopenia	Cobre, cobalamina, ácido fólico
Manchas de Bitot	Vitamina A
Mialgia	Hierro, magnesio
Onicosis	Hierro
Pálidez	Hierro, ácido fólico, cobalamina, zinc
Parestesia	Ácido pantoténico
Pelagra	Niacina
Petequias	Vitamina C
Pica	Hierro, zinc
Queilosis	Riboflavina, piridoxina
Raquitismo	Vitamina D, fósforo

### ANEXO 15. Percentiles para valorar fuerza de empuñadura<sup>130</sup>

Edad	Mujeres			Hombres	
	Media ± DE	Mediana (25-75°)		Media ± DE	Mediana (25-75°)
20-29	28 ± 4	28 (25-31)		44 ± 8	44 (38-49)
30-39	28 ± 4	29 (25-31)		44 ± 8	44 (37-49)
40-49	27 ± 5	27(23-31)		43 ± 6	42(38-46)
50-59	25 ± 4	25 (23-28)		42 ± 5	41 (37-46)
60-69	22 ± 5	23 (19-26)		38 ± 5	38 (35-41)
>70	22 ± 4	21 (19-25)		33 ± 5	34 (29-37)

#### Percentiles de fuerza de empuñadura, del brazo dominante

Edad	Mujeres								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
20-29	12	16	20	24	28	32	36	40	44
30-39	12	16	20	24	28	32	36	40	44
40-49	7	12	17	22	27	32	37	42	47
50-59	9	13	17	21	25	29	33	37	41
60-69	2	7	12	17	22	27	32	37	42
>70	6	10	14	18	22	26	30	34	41

Edad	Hombres								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
20-29	12	20	28	36	44	54	62	70	78
30-39	12	20	28	36	44	54	60	68	76
40-49	19	25	31	37	43	49	54	60	66
50-59	22	27	32	37	42	47	53	58	63
60-69	18	23	28	33	38	43	48	53	58
>70	13	18	23	28	33	38	43	48	53

Percentil	Interpretación
<25	Fuerza de empuñadura disminuida
25-75	Adecuada fuerza de empuñadura
>75	Adecuada fuerza de empuñadura

Adaptado de: Rodríguez-García W, García-Castañeda L, Orea-Tejeda A, Mendoza-Núñez V, González-Islas G et al. Handgrip strength: Reference values and its relationship with bioimpedance and anthropometrics variables. Clinical Nutrition. 2017; e1-e5. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.010>.

## ANEXO 16. Criterios diagnóstico de caquexia (Evans et al, 2008; Fearon et al. 2011)<sup>73</sup>

Uno de estos 3 criterios:		
Pérdida de peso superior al 5% en los últimos 6 meses (sin anorexia) en presencia de enfermedad subyacente	IMC <20 kg/m <sup>2</sup> + pérdida de peso superior al 2%	Índice de músculo esquelético apendicular consistente con sarcopenia (hombres <7.26 kg/m <sup>2</sup> , mujeres <5.45 kg/m <sup>2</sup> ) + cualquier grado de pérdida de peso >2%*

\*Masa muscular absoluta por debajo del percentil 5=depleción la cual puede estimarse por área muscular del brazo <32 cm<sup>2</sup> en hombres y <18 cm<sup>2</sup> en mujeres o por masa libre de grasa determinada por BIA en hombres <14.6 kg/m<sup>2</sup> y en mujeres <11.4 kg/m<sup>2</sup>.

La recomendación es determinar la masa muscular en caso de retención de líquidos, en caso de tumores sólidos grandes o en caso de sobrepeso u obesidad.

### Y la presencia de al menos tres de los siguientes criterios:

- Fatiga
- Anorexia
- Bajo índice de masa grasa
- Alteraciones bioquímicas
  - a) Incremento de la proteína C reactiva (>0.5 mg/L)
  - b) Interleucina 6 >4.0 pg/mL
  - c) Anemia
  - d) Hipoalbuminemia (<3.2 mg/dL)

Adaptado de: Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncology. 2011; 12: 489-495.

### ANEXO 16.1. Caquexia Score (CASCO) Escala cuantitativa de clasificación de caquexia<sup>85</sup>

1 Pérdida de peso	
Clasificación	Puntaje
<5%	0
≥5%	8
≥10%	16
≥15%	24
≥ 20%	32

1.1 Cambio de composición corporal	
Clasificación	Puntos
Sin cambios en la composición corporal	Puntos obtenidos en la pérdida de peso x 1
Cambios >10%	Puntos obtenidos en pérdida de peso x 1.25

2. Actividad física
<i>Reducción de actividad total/ fuerza de mano/ subida de escaleras/ caminata de 6 minutos</i>
Reducción <25% → 0 puntos
Reducción 25 - 50% → 3 puntos
Reducción 51 - 75% → 6 puntos
Reducción 76 - 100 % → 2 puntos

3. Calidad de vida evaluada por QLQ-C3 (Anexo 18)
≤ 25= 0 puntos
25 a ≤50= 3 puntos
>50 a ≤75= 5 puntos
>75= 10 puntos

4. Inflamación, alteraciones metabólicas, inmunosupresión		
Parámetro	Valores	Puntos
PCR	5 mg/L ≤PCR ≤ 10 mg/L	2
	10 mg/L <PCR ≤20 mg/L	3
	PCR >20 mg/L	4
IL-6	Valor normal o no analizado	0
	4pg/mL ≤IL-6 ≤10 pg/mL	2
	10pg/mL < IL-6 ≤30 pg/mL	3
	IL-6 >30 pg/mL	4
	Valor normal o no analizado	
Inmunosupresión		
	Valor absoluto de linfocitos <1200/μL	4
Alteración metabólica		
Albúmina	<3.2 g/dL	1
Pre-albumina	<1.6 mg/dL	1
Lactato	>2.2 mM	1
Triglicéridos	>200 mg/dL	1
Anemia	Hb < 12 g/dL	1
Urea	> 50 mg/dL	1
Nivel de ROS	>300 FORTU	1
Test de tolerancia a la glucosa/ índice HOMA alterado		1

5. Anorexia → cuestionario SNAQ	
Calificación SNAQ	Puntos
20 puntos	0
13-19 puntos	3
11-12 puntos	6
8-10 puntos	9
6-7 puntos	12
1-5 puntos	15

**Interpretación CASCO (0 a 100 puntos):**

Caquexia leve <25 puntos

Caquexia moderada >26 a <50 puntos

Caquexia severa >51 a <75 puntos

Fase terminal >76 a 100 puntos

Adaptado de: Argilés J, López-Soriano F, Toledo M, Betancourt A, Serpe R et al. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011; 2(2):87-93.

## ANEXO 17. EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTES

### HISTORIAL

### A RELLENAR EXCLUSIVAMENTE POR EL PACIENTE

<p><b>1. Peso:</b> Consideraciones sobre mi peso actual y sobre la evolución de mi peso en las últimas semanas: En la actualidad peso alrededor de _____ kilos Mido aproximadamente _____ cm Hace un mes pesaba alrededor de _____ kilos Hace seis meses pesaba alrededor de _____ kilos Durante las dos últimas semanas mi peso: o ha disminuido<sup>(1)</sup>, o no ha cambiado<sup>(0)</sup>, o ha aumentado<sup>(0)</sup>  (ver <i>Tabla 1</i> en la hoja de instrucciones) <input type="text"/> 1</p>	<p><b>2. Ingesta:</b> en comparación con mi estado habitual, calificaría a mi alimentación durante el último mes de:  sin cambios<sup>(0)</sup> mayor de lo habitual<sup>(0)</sup> menor de lo habitual<sup>(1)</sup> Ahora como: alimentos normales pero en menor cantidad de lo habitual<sup>(1)</sup> pocos alimentos sólidos<sup>(2)</sup> solamente líquidos<sup>(2)</sup> solamente suplementos nutricionales<sup>(3)</sup> muy poco<sup>(4)</sup> solamente alimentación por sonda o intravenosa<sup>(0)</sup> <input type="text"/> 2  (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)</p>
<p><b>3. Síntomas:</b> he tenido los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas (marcar según corresponda):  no tengo problemas con la alimentación<sup>(0)</sup> falta de apetito; no tenía ganas de comer<sup>(1)</sup> náusea<sup>(1)</sup> vómitos<sup>(1)</sup> estreñimiento<sup>(1)</sup> diarrea<sup>(1)</sup> llagas en la boca<sup>(2)</sup> sequedad de boca<sup>(1)</sup> los alimentos me saben raros o no me saben a nada<sup>(1)</sup> problemas al tragar<sup>(2)</sup> los olores me desagradan<sup>(1)</sup> me siento lleno/a enseguida<sup>(1)</sup> dolor; dónde?<sup>(3)</sup> _____ otros factores**<sup>(1)</sup> _____ <input type="text"/> 3  ** como: depresión, problemas dentales, económicos (sumar las puntuaciones correspondientes a cada uno de los síntomas indicados por el paciente)</p>	<p><b>4. Capacidad Funcional:</b> en el curso del último mes calificaría mi actividad, en general, como:  normal y sin limitaciones<sup>(0)</sup> no totalmente normal, pero capaz de mantenerme activo y llevar a cabo actividades bastante normales<sup>(1)</sup> sin ganas de hacer la mayoría de las cosas, pero paso menos de la mitad del día en la cama o sentado/a<sup>(2)</sup> capaz de realizar pequeñas actividades y paso la mayor parte del día en la cama o sentado/a<sup>(3)</sup> encamado/a, raramente estoy fuera de la cama<sup>(4)</sup>  (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación) <input type="text"/> 4  Suma de las Puntuaciones: 1+2+3+4 = <input type="text"/> A</p>

El resto de este formulario será completado por su médico. Gracias.

<p><b>1. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales</b> (ver <i>Tabla 2</i> en la hoja de instrucciones) Diagnóstico principal (especificar) _____ Estadio de la enfermedad (indicar el estadio si se conoce o el más próximo a él): I II III IV Otro: _____ Edad _____ <input type="text"/> B</p>	
<p><b>6. Demanda Metabólica</b> <input type="text"/> C (ver <i>Tabla 3</i> en las instrucciones) sin estrés metabólico      estrés metabólico leve estrés metabólico moderado      estrés metabólico elevado</p>	<p>Puntuación Numérica <i>Tabla 2</i> = <input type="text"/> B Puntuación Numérica <i>Tabla 3</i> = <input type="text"/> C Puntuación Numérica <i>Tabla 4</i> = <input type="text"/> D</p>
<p><b>7. Evaluación física</b> <input type="text"/> D (ver <i>Tabla 4</i> en las instrucciones)</p>	
<p><b>Evaluación Global (VGS A, B o C)</b> Bien nutrido Moderadamente o sospechosamente mal nutrido Severamente mal nutrido  (ver <i>Tabla 5</i> en la hoja de instrucciones)</p>	<p><b>Puntuación Numérica Total: A+B+C+D</b> (ver recomendaciones abajo) <input type="text"/></p>

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Recomendaciones Nutricionales:** La valoración cuantitativa del estado nutricional del paciente sirve para definir en qué casos se recomienda intervención nutricional incluyendo: educación nutricional del paciente y familiares, manejo de síntomas, intervención farmacológica e intervención nutricional apropiada. Una apropiada intervención nutricional requiere un apropiado manejo de los síntomas del paciente.  
0-1 No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento.  
2-3 Paciente y familiares requieren educación nutricional por parte de especialista en nutrición u otro clínico, con intervención farmacológica según los síntomas (recuadro 3) y la analítica del paciente.  
4-8 Requiere intervención de un especialista en nutrición junto con su médico/oncólogo según los síntomas indicados en el recuadro 3.  
9 Indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente y/o intervención nutricional/farmacológica.

© FD Ottery, 2000.

Adaptado de: Capítulo IV. Gómez C, Martín G, de Cos A, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico, pp 43-46.

## ANEXO 18. Valoración de capacidad física

### ECOG Performance status<sup>170</sup>

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas al diagnóstico sin restricción
1	Actividad física extenuante limitada, ambulatorio, capaz de realizar actividades laborales ligeras
2	Ambulatorio, capaz de realizar todas las actividades de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier otra actividad. 50% del tiempo que permanece despierto es destinado a caminar
3	Capacidad limitada de realizar actividades de autocuidado, confinado a silla o cama por más de 50% del tiempo que permanece despierto.
4	Completamente incapaz, no puede realizar ninguna actividad de autocuidado. Totalmente confinado a una cama o silla.
5	Muerto

Interpretación:

0= sin discapacidad

5= muerte

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655.

### Índice Barthel, modificación de Shah et al.<sup>173</sup>

	Incapaz de hacerlo	Intenta pero inseguro	Cierta ayuda necesaria	Mínima ayuda necesaria	Totalmente independiente
Aseo personal	0	1	3	4	5
Bañarse	0	1	3	4	5
Comer	0	2	5	8	5
Usar el retrete	0	2	5	8	10
Subir las escaleras	0	2	5	8	10
Vestirse	0	2	5	8	10
Control de heces	0	2	5	8	10
Control de orina	0	2	5	8	10
Desplazarse	0	3	8	12	15
Silla de ruedas	0	1	3	4	5
Traslado silla/cama	0	3	8	12	15

Interpretación de resultados:

0-20: Dependencia total

21-60: Dependencia severa

61-90: Dependencia moderada

91-99: Dependencia escasa

100: Independencia

Adaptado de: Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. J Clin Epidemiol. 1989; 42: 703-709.

**ANEXO 19. Valoración de calidad de vida<sup>174</sup>**

QLQ-C30	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
¿Tiene algún problema para realizar actividades agotadoras como cargar maletas o bolsas de compras muy pesadas?	1	2	3	4
¿Tiene alguna dificultad al realizar una caminata larga?	1	2	3	4
¿Tiene alguna dificultad para realizar una caminata pequeña fuera de casa?	1	2	3	4
¿Necesita permanecer en cama o en sentado durante el día?	1	2	3	4
¿Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o usar el inodoro?	1	2	3	4
<b>DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA</b>				
¿Ha limitado la realización de sus actividades diarias o su trabajo?	1	2	3	4
¿Ha limitado la realización de sus hobbies u otras actividades de esparcimiento?	1	2	3	4
¿Le ha faltado el aire?	1	2	3	4
¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
¿Ha necesitado descansar?	1	2	3	4
¿Ha tenido problemas para dormir?	1	2	3	4
¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
¿Ha disminuido su apetito?	1	2	3	4
¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
¿Ha vomitado?	1	2	3	4
¿Ha estado constipado?	1	2	3	4
¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
¿Ha estado cansado?	1	2	3	4
¿El dolor ha interferido con sus actividades diarias?	1	2	3	4
¿Ha tenido dificultades en concentrarse por ejemplo al leer el periódico o al ver televisión?	1	2	3	4
¿Se ha sentido tenso?	1	2	3	4
¿Se ha preocupado?	1	2	3	4
¿Se ha sentido irritable?	1	2	3	4
¿Se ha sentido deprimido?	1	2	3	4
¿Ha tenido dificultades al recordar cosas?	1	2	3	4
¿Su condición física o tratamiento médico ha interferido con la vida familiar?	1	2	3	4
¿Su condición física o tratamiento médico ha interferido con su vida social?	1	2	3	4
¿Su condición física o tratamiento médico ha causado problemas financieros?	1	2	3	4

¿Cómo calificaría su estado de salud durante la última semana?	Muy pobre							Excelente
	1	2	3	4	5	6	7	
¿Cómo calificaría su calidad de vida durante la última semana?	1	2	3	4	5	6	7	

Adaptado de: Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85(5): 365-376.

## ANEXO 20. Valoración de nivel de fatiga: FACIT fatigue scate (versión 4) <sup>176</sup>

Elegir de cada ítem la respuesta más adecuada que aplique a los últimos 7 días previos al cuestionario.

	Para nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
Me siento fatigado	0	1	2	3	4
Me siento débil por todo	0	1	2	3	4
Me siento apático	0	1	2	3	4
Me siento cansado	0	1	2	3	4
Tengo problemas para empezar actividades porque me siento cansado	0	1	2	3	4
Tengo problemas terminando actividades porque me siento cansado	0	1	2	3	4
Tengo energía	0	1	2	3	4
Soy capaz de realizar mis actividades habituales	0	1	2	3	4
Necesito dormir durante el día	0	1	2	3	4
Estoy muy cansado para comer	0	1	2	3	4
Necesito ayuda para realizar mis actividades habituales	0	1	2	3	4
Me siento frustrado por estar tan cansado para hacer las cosas que quiero	0	1	2	3	4
Tengo que limitar mis actividades sociales porque me siento cansado	0	1	2	3	4

### Interpretación:

El puntaje va de 0 a 52 puntos, para que los resultados tengan validez se deben obtener respuesta al menos al 80% de los ítems, esperando obtener un puntaje final  $\geq 30$  considerado como aceptable.

Si se observa una diferencia de  $\pm 3$  a 4 puntos al comparar dos puntajes consecutivos de un paciente se clasifica como “cambio en el nivel de fatiga”.

Adaptado de: Cella D, Eton DT, Lai JS et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(6): 547–561.

## ANEXO 21. Evaluación de depresión y ansiedad

### Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>177</sup>

Me he sentido tensa o agitada Casi todo el tiempo La gran parte del tiempo De vez en cuando, ocasionalmente	Me siento como si fuera más lento: Casi todo el tiempo A menudo A veces Para nada
Todavía disfruto de las cosas que solía disfrutar: Definitivamente No tanto Solo un poco Difícilmente	Llego a tener una especie de sensación de miedo, como mariposas en el estómago: Para nada Ocasionalmente Frecuentemente Muy seguido
Tengo una especie de sensación de miedo, como si algo terrible estuviera a punto de suceder: Definitivamente, algo muy malo Sí, pero algo no tan malo Un poco, pero eso no me preocupa Para nada en absoluto	He perdido interés en mi apariencia: Definitivamente No tomo tanto cuidado como debería Puedo no tomar tanto cuidado Me cuido tanto como siempre
Puedo reírme y ver el lado gracioso de las cosas: Tanto como siempre lo he hecho Actualmente no tanto Definitivamente no tanto No en absoluto	Me siento inquieta como si tuviera que estar en movimiento: Mucho, desde luego Bastante No mucho No para nada
Pensamientos preocupantes atraviesa mi mente: Casi todo el tiempo Gran parte del tiempo De vez en cuando pero no tan seguido Solo ocasionalmente	Miro hacia el futuro con alegría: Tanto como alguna vez lo hice Bastante menos de lo que solía Definitivamente menos de lo que solía Difícilmente
Me siento alegre: No en lo absoluto No muy seguido A veces Gran parte del tiempo	Repentinamente tengo sensación de pánico: Muy seguido de hecho Frecuentemente No tan seguido Para nada
Me puede sentirme a gusto y relajado: Definitivamente Usualmente No tan seguido Para nada	Puedo disfrutar un buen libro o escuchar la radio o ver un programa de TV: Seguido A veces No tan seguido Muy rara vez

**Para ambas escalas, puntajes de 7 o menores indican que no hay tal síntoma**

8-10	Leve
11-14	Moderada
15-21	Severa

Adaptado de: Zigmond A, Snaith R. The Hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983; 67: 361-370.

**ANEXO 22. Escala para valorar dolor: Escala analgésica de la OMS<sup>178</sup>**

			Escalón IV Métodos invasivos ± Coanalgésicos
	Escalón II Opioides débiles ±	Escalón III Opioides potentes ± Coanalgésicos	
Escalón I Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos Paracetamol AINE Metamizol	Coanalgésicos ± Escalón I	Escalón I	
	Codeína Tramadol	Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Adaptado de: Gabriel SE. Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.