

NUTRICIÓ ARTIFICIAL EN EL MALALT NEOPLÀSIC

XAVIER GUIRAO

Adjunt del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital de Figueres.

Adreça per a la correspondència: Xavier Guirao. Servei de Cirurgia. Hospital de Figueres. Ronda Rector Arolas, s/n. 17600 Figueres. Tel.: 972 501 400. Fax: 972 670 313. Adreça electrònica: xguirao@terra.es.

RESUM

Malgrat els avenços diagnòstics i terapèutics, el tractament òptim del pacient oncològic encara està lluny d'aplicar-se dins el sistema sanitari del nostre país. Amb finalitat didàctica, podríem dividir l'esquema terapèutic del càncer en el maneig de l'hoste (pacient) i del tumor (neoplàsia). L'esquema terapèutic del tumor inclouria la realització d'un diagnòstic precoç, la valoració precisa de l'extensió tumoral, i un acurat diagnòstic histològic, cel·lular, morfogènètic i molecular. L'estratègia terapèutica de l'hoste hauria d'incloure, entre altres paràmetres, el grau de pèrdua de salut que la malaltia neoplàsica ha ocasionat. Aquesta valoració de pèrdua de *forma* informarà del grau de reserva del pacient per a afrontar els diversos tractaments que poden ser emprats durant la història de la malaltia. Dins d'aquesta avaluació, es considera que la valoració de l'estat nutricional és un dels paràmetres més indicatius de l'estat general del pacient.

SUMMARY

In spite of the advances in diagnostics and therapeutics, the treatment of the oncologic patient is still far from being considered optimal in the health system of our country. We could divide the therapeutic intervention scheme in the management of the host (patient) and that of the tumour (neoplasia). The therapeutic protocol for the tumour includes an early diagnosis, the determination of the extent of tumour extension and an accurate histological, cellular, morfogenetic and molecular diagnostic. The strategic therapy of the host should include, among other parameters, the degree of health deterioration caused by the

neoplasia. The information on this last parameter will allow an estimation of the degree of resistance of the patient to tolerate the different anti-cancer therapies. The nutritional status of the patient is one of the most important parameters to take into consideration when evaluating the general state of the patient.

IMPORTÀNCIA DE LA DESNUTRICIÓ EN EL PACIENT ONCOLÒGIC

Àdhuc els avenços en biologia molecular i el desxiframent de la seqüència del genoma humà, la detecció de la malaltia neoplàsica és tardana encara. En el cas dels tumors gastrointestinals, com el càncer gàstric o de còlon, la història natural des de l'inici de la proliferació anòmala cel·lular fins al càncer clínicament simptomàtic és de mesos i fins i tot d'anys.

A més, malgrat els avenços diagnòstics i terapèutics, el tractament òptim del pacient oncològic – aquell que considera el maneig global i multidisciplinari del pacient neoplàsic – encara està lluny d'aplicar-se dins el sistema sanitari del nostre país. Amb finalitat didàctica, podríem dividir l'esquema terapèutic del càncer en el maneig de l'hoste (pacient) i del tumor (neoplàsia). L'esquema terapèutic del tumor inclouria la realització d'un diagnòstic precoç, la valoració precisa de l'extensió tumoral i un acurat diagnòstic histològic, cel·lular, morfogenètic i molecular. L'estratègia terapèutica de l'hoste hauria d'incloure, entre altres paràmetres, el grau de pèrdua de salut que la malaltia neoplàsica ha ocasionat. Aquesta valoració de pèrdua de *forma* informarà del grau de reserva del pacient per afrontar els diversos tractaments que poden ser emprats durant la història de la malaltia. Dins d'aquesta avaluació, es considera que la valoració de l'estat nutricional és un dels paràmetres més indicatius de l'estat general del pacient.

A més dels factors derivats de la interacció hoste-tumor responsables de alteracions de l'estat nutricional, hi ha el que s'anomena *malnutrició hospitalària*. Segons

Sitges-Serra (1986), les principals causes de la malnutrició hospitalària són els períodes intermitents i/o prolongats de dejuni que el pacient suporta durant els procediments diagnòstics o terapèutics, l'augment no compensat dels requeriments nutricionals secundaris a la seva malaltia de base, la desatenció dels professionals que estan a càrrec del pacient, l'abús de les solucions intravenoses hipocalòriques, la malnutrició que s'observa durant el tractament mèdic o quirúrgic de les neoplàsies i el desaprofita-ment dels nutrients per un mal ús de la via d'administració.

Per a determinar el grau de salut del pacient neoplàsic han estat útils l'aplicació de puntuacions estandarditzades com les de Karnofsky o les de nivell d'activitat (Eastern Cooperative Oncology Group Criteria), on es valoren factors com ara la capacitat de realitzar tasques, els temps d'enllitament i el grau de dependència. Àdhuc que aquests índexs han estat emprats per a avaluar la idoneïtat dels tractaments, fonamentalment mèdics, han estat els cirurgians els qui van introduir la valoració de l'estat nutricional. Així, els serveis quirúrgics encarregats de tractar els pacients amb tumors van observar que els malalts que havien perdut més pes – més mal nodrits – tenien més complicacions postoperatòries i, el que és més important, les suportaven pitjor. Aquesta observació clínica va propiciar l'inici de nombroses investigacions dirigides a demostrar que la pèrdua de pes i la disminució de la proteïna visceral, consubstancials amb qualsevol tipus de modalitat terapèutica anti-neoplàsica, produeixen alteracions del sistema immune i dels mecanismes contraregu-

ladors de l'estrès. La confirmació fisiopatològica de la importància de la malnutrició reforça el paper de la valoració nutricional en el pacient quirúrgic i el desenvolupament d'estratègies terapèutiques per a millorar la malnutrició del pacient oncològic.

A hores d'ara, s'accepta que la malnutrició en el pacient oncològic és multifactorial i depèn del tipus de tumor, de la seva localització i dels tractaments emprats durant la història natural de la malaltia. En un estudi longitudinal en pacients afectes de tumors fora de la curabilitat quirúrgica (De Wys, 1980), es va observar que els pacients afectes de càncer gàstric o pancreàtic eren els qui havien perdut més pes en comparació amb els malalts amb càncer de mama o de còlon (figura 1). Aquesta observació podria indicar que l'alteració nutricional del pacient neoplàsic està relacionada en part amb el tipus i la localització del tumor. A part dels factors esmentats, l'extensió de la malaltia pot actuar com a factor independent en la malnutrició neoplàsica. Així s'ha observat que els pacients amb

neoplàsia que presentaven símptomes derivats del càncer avançat, com ara diarrea o oclusió intestinal, eren els que tenien una pèrdua de pes i una depleció del compartiment gras més greu (Nixon *et al.*, 1980) i, el més important, el grau de malnutrició es va associar amb una sobrevida més curta —figura 2— (De Wys, 1980; Nixon *et al.*, 1980).

Aquesta segona observació afegeix a la malnutrició un factor pronòstic negatiu en la història natural del malalt cancerós. A partir d'aquí, i per confirmar aquestes troballes, s'obren línies d'investigació per demostrar, primer: el tipus d'alteració fisiopatològica responsable d'aquesta pitjor evolució i, segon: intentar aclarir si aquesta malnutrició del càncer es pot revertir mitjançant manipulacions dietètiques i/o aplicant tècniques de nutrició artificial.

Si sembla clar que el grau de malnutrició és específic del tipus de tumor i que aquesta alteració metabòlica comporta un valor pronòstic, els mecanismes fisiopatològics de la malnutrició del càncer també són dife-

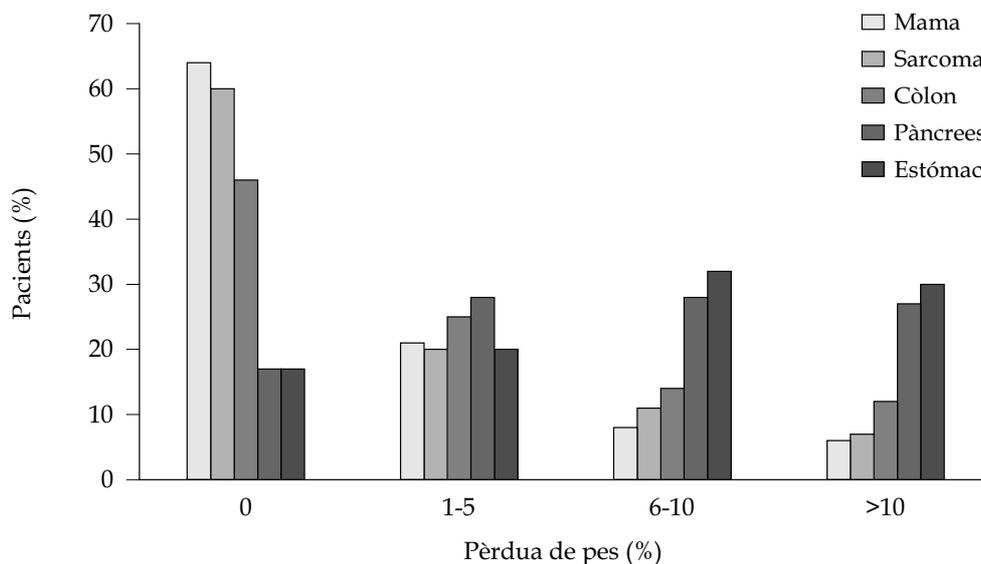


FIGURA 1. Relació entre la pèrdua de pes i el tipus de tumor. Adaptat de De Wys (1980).

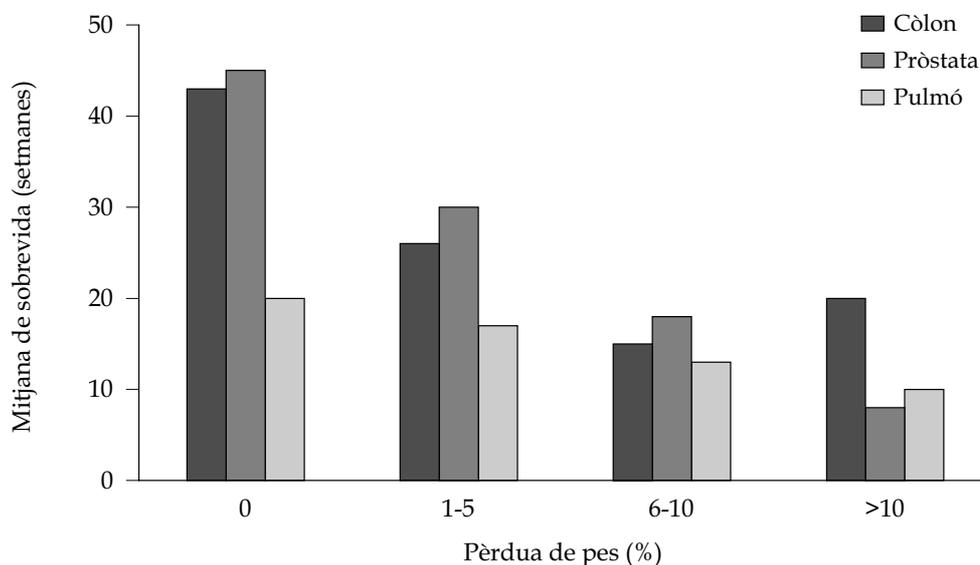


FIGURA 2. Relació entre la pèrdua de pes i el temps de sobrevida. Adaptat de De Wys (1980).

rents. Així, la pèrdua de pes que segueix a un tumor localitzat al terç inferior de l'esòfag fonamentalment serà deguda a una important disminució de la ingesta per disfàgia progressiva. En canvi, el pacient amb metàstasis hepàtiques secundàries al càncer de còlon pot presentar malnutrició severa deguda a l'anorèxia i a l'hipercatabolisme derivat de la mateixa resposta inflamatòria del tumor hepàtic, de la cirurgia — moltes vegades repetida — i dels tractaments complementaris, com la radioteràpia i/o la quimioteràpia. Així, per a realitzar un tractament i millorar la malnutrició, és important entendre des del vessant clínic la fisiopatologia de la malnutrició en el context hoste-tumor.

CANVIS METABÒLICS I COMPOSICIONALS DE LA CAQUÈXIA NEOPLÀSICA

Tot i que aquests aspectes es tractaran amb més profunditat en altres capítols d'a-

questa monografia, creiem adient comentar-los. La malnutrició del pacient oncològic pot afectar quasi bé tots els compartiments corporals del malalt. Si bé la pèrdua de pes és el paràmetre més estudiat com a factor determinant de la malnutrició, les variacions ponderals no fan més que traduir el balanç final dels canvis dels diferents compartiments corporals, principalment de la massa magra, el teixit gras i l'aigua corporal. Els canvis d'aquests tres compartiments perfilaran el tipus de malnutrició del pacient. Així, podem observar en la pràctica clínica pacients amb disminució del compartiment muscular i gras però amb una expansió de l'aigua extracel·lular. En aquest cas, el pes del pacient pot ser normal o fins i tot elevat. Aquesta desnutrició tipus *kwashiorkor*¹ té en el pes corporal un pobre indi-

1. Del dialecte gha de Ghana, significa la malaltia de l'hereu quan el segon fill està en camí. En aquestes circumstàncies, el primer fill rep una dieta rica amb hidrats de carboni i poca en proteïnes, desequilibri que afavoreix la presència d'edemes.

cador de l'estat nutricional. En aquesta situació, la mesura de la depleció muscular i del greix corporal juntament amb la determinació de marcadors d'expansió del volum extracel·lular com l'albumina plasmàtica, donarà una idea més precisa del tipus de malnutrició (Guirao *et al.*, 1994).

Entre les entitats fisiopatològiques que participen en la malnutrició oncològica destaca la presència de l'anorèxia, les alteracions de la proteïna visceral, el consum del greix corporal i els canvis de l'aigua corporal. El conjunt d'aquestes alteracions formen el que s'anomena la *síndrome de la caquèxia*².

Disminució de la ingesta: anorèxia

L'alteració més freqüent de l'aportació proteica i calòrica que s'observa en els pacients amb càncer és la disminució tant voluntària – anorèxia – com involuntària de la ingesta. Enquestes nutricionals meticuloses demostren que els pacients amb càncer i pèrdua de pes tenen una disminució de l'aportació proteicoenergètica del 16 al 37 % (Costa, 1977). A part l'estenosi del tracte digestiu superior, on la impossibilitat d'empassar és prou evident, el dèficit d'ingesta que s'observa en el pacient amb càncer és multifactorial. Així, la disminució de la ingesta pot ser deguda a factors psicològics que s'integren en els mecanismes d'adaptació a les *males notícies*. Respostes com ara la retirada defensiva que s'observa sobretot en les fases inicials, després que el pacient hagi assolit el coneixement del diagnòstic, poden empitjorar l'estat nutricional per una disminució de l'ingesta. Aquesta resposta adaptativa es pot millorar explicant al pacient tot el ventall de possibilitats terapèutiques que estan al seu abast (Schmale, 1979).

Altres causes d'ingesta insuficient són

2. Del grec *kakos*, que vol dir 'dolent' i *hexis* que significa 'estat'.

les degudes a l'alteració del gust pels aliments que s'observa en els pacients amb càncer. Així, s'ha observat en els pacients neoplàsics, una percepció del gust a la urea molt més fina que els pacients control, i es correlaciona aquesta alteració amb el rebuig per certs aliments com la carn. A més, aquesta alteració gustativa s'ha correlacionat amb l'extensió de la malaltia (De Wys, 1977).

Altres alteracions metabòliques que han estat implicades amb la sensació de sacietat han estat l'increment de la utilització de la glucosa, l'efecte de la mobilització dels lípids i diferents desequilibris hormonals. A part d'aquestes hipòtesis, els factors més estudiats han estat els efectes de les citocines proinflamàtiques i els derivats serotoninèrgics sobre els centres hipotalàmics.

Estudis experimentals han demostrat que la infusió de TNF (rhTNF) (Tracey *et al.*, 1988; Mulligan *et al.*, 1992), IL-1 (Moldawer *et al.*, 1988; Uehara *et al.*, 1989; Mrosovsky *et al.*, 1989) i interferó gamma – IFN- γ – (Langstein *et al.*, 1991) produeix anorèxia. Tot i aquestes troballes, encara no és prou clar si l'anorèxia que s'observa amb la infusió de nivells terapèutics d'aquestes citocines és similar al dèficit d'ingesta que s'observa en el càncer tant experimental com clínic. Així, s'ha observat una desensibilització progressiva i pèrdua de l'efecte anorexigen després de la infusió prolongada de TNF (Moldawer *et al.*, 1988; Fong *et al.*, 1989; Tracey *et al.*, 1990) o IL-1 (Mrosovsky *et al.*, 1989). A més, s'ha demostrat que el bloqueig específic del TNF pot inhibir (Stovroff *et al.*, 1988; Smith *et al.*, 1993; Torelli *et al.*, 1999) o no (Moldawer *et al.*, 1988; Sherry *et al.*, 1989) l'anorèxia associada a la neoplàsia en funció del model tumoral emprat. La IL-6 també ha estat explorada com a factor etiològic de l'anorèxia en el càncer experimental. Estudis en animals sense el gen de la IL-6 (IL-6 *knock out*) han demostrat una inhibició de l'anorèxia però a expenses d'un creixement tumoral

més ràpid i una sobrevida més curta (Molotkov *et al.*, 1998). Aquestes observacions estan en la línia de troballes no publicades (Guirao, 1996), que demostren que una certa activitat de la IL-6 podria tenir un paper protector durant el creixement neoplàsic.

A part de l'anorèxia secundària a una activitat excessiva de les citocines proinflamatòries, ha estat investigat l'efecte d'altres mediadors no inflamatoris sobre els centres de la ingesta i la sacietat. Entre els factors reguladors dels mecanismes de l'anorèxia s'han implicat els sistemes serotoninèrgics (Meguid *et al.*, 1992) i els dopaminèrgics (Varma *et al.*, 1999). Estudis recents donen suport a la hipòtesi que l'anorèxia que s'observa en certs models experimentals podria estar relacionada amb un desequilibri entre els nivells de 5-hidroxitriptamina i dopamina (Blaha *et al.*, 1998). Malgrat aquestes evidències, però, altres investigacions han demostrat que els derivats serotoninèrgics podrien actuar distalment en resposta de mediadors proinflamatoris com ara la IL-1 (Laviano *et al.*, 1996). Aquesta observació suggereix una coparticipació amb citocines com la IL-1 en la desregulació dels centres hipotalàmics (Laviano *et al.*, 1996; 2000).

Darrerament, a més dels mediadors esmentats, molècules d'origen perifèric com la leptina han rebut l'atenció dels investigadors. Aquest mediador secretat pels adipòcits i que inhibeix la sensació de gana podria participar en els mecanismes de l'anorèxia del càncer (Argiles *et al.*, 1997) bé per un efecte directe a nivell central, bé a través de mediadors com IL-1 (Faggioni *et al.*, 1998).

Canvis en el metabolisme lipídic

S'ha observat tant en treballs experimentals (Hershman *et al.*, 1987; Briddon *et al.*, 1991) com clínics (Legaspi *et al.*, 1987; Groundwter *et al.*, 1990) un increment de l'activitat lipolítica i una disminució del

greix de dipòsit i estructural (Hershman *et al.*, 1987). Estudis de cinètica de lípids realitzats en pacients amb càncer han demostrat increments tant dels nivells i del recanvi del glicerol i dels àcids grassos lliures, efecte que suggereix que el teixit gras proporciona una font calòrica eficient en el pacient neoplàsic hipercatabòlic (Legaspi *et al.*, 1987). Aquesta alteració del metabolisme lipídic seria específica del càncer i, a més, la causa d'aquest trastorn podria radicar en algun factor soluble present tant al sèrum com a l'orina dels pacients (Groundwter *et al.*, 1990).

Canvis en el metabolisme proteic

La depleció del compartiment proteic és una constant durant el procés de creixement tumoral. Ateses les limitacions que comporten els estudis amb models experimentals de tumor, a hores d'ara possiblement se sàpiga més de les bases moleculars de l'alteració proteica que produeix la neoplàsia que del significat i la rellevància clínica d'aquestes bases. Així, treballs experimentals han demostrat un increment de la proteòlisi (Mahoney *et al.*, 1988; Costelli *et al.*, 1993), una disminució de la síntesi de proteïna muscular (Norton *et al.*, 1981, Kawamura *et al.*, 1982; Pain *et al.*, 1984), un increment de la degradació i la síntesi de la proteïna del fetge (Costelli *et al.*, 1993) i globalment un augment del recanvi o del *turnover* proteic (Norton *et al.*, 1981). En el camp clínic, també s'ha observat una disminució específica de la síntesi de proteïna muscular (Lundholm *et al.*, 1982) amb un increment tant de la degradació (Carmichel *et al.*, 1980; Belizario *et al.*, 1991) com de la construcció (Norton *et al.*, 1991; Carmichel *et al.*, 1980; Starnes *et al.*, 1987) d'altres proteïnes — com les que s'originen al fetge —, juntament amb un increment de la neoglucogènesi (Waterhouse *et al.*, 1972). La significació clínica d'aquesta alteració metabòlica podria implicar un mecanisme d'a-

daptació en què l'increment de les necessitats de proteïnes es forneix a partir de l'hoste i no tant de la ingesta proteicocalòrica. Per exemple, s'ha observat en experiments no publicats (Guirao, 1996) que, àdhuc el manteniment de la ingesta proteicocalòrica, hi ha una depleció muscular important que afecta a quasi bé tota la musculatura estriada. Aquesta observació sembla donar suport a la hipòtesi que, en casos de malnutrició en el pacient amb càrrega tumoral elevada, la nutrició artificial serà eficaç en tant que reconduïxi aquest metabolisme alterat mitjançant l'aplicació de noves modalitats de farmaconutrició.

Canvis en la despesa energètica

Les alteracions de la despesa energètica (REE, de l'anglès *resting energy expenditure*) forma part de la caquèxia neoplàsica. Així, s'ha definit la caquèxia neoplàsica com aquell estat hipermetabòlic amb consumició de l'hoste juntament amb una adaptació deficient al dejuni prolongat, on, lluny d'estalviar-se els dipòsits energètics i estructurals, aquests forneixen els nous requeriments que disposa el càncer (Mullen, 1994). Aquestes alteracions, que han estat caracteritzades en pacients amb traumatisme greu, grans cremats o malalts afectats d'infeccions greus, encara no estan clarament definides en el càncer. Les causes principals d'aquest endarreriment possiblement són metodològiques. Així per exemple, a diferència dels estudis del metabolisme proteic o lipídic, la despesa energètica s'ha estudiat quasi bé únicament en humans. Això fa que la població dels estudis no sigui prou homogènia —en relació amb el tipus i/o l'extensió del tumor— i, d'altra banda, els factors implicats no s'han *dissectat* com cal. A més, l'ús de diferents mètodes per als estudis de composició corporal fa difícil la interpretació de les dades. Tot i les limitacions esmentades, hi ha proves que en certs

tumors i en alguns pacients hi ha un increment del REE (Warnold *et al.*, 1978; Bozzetti *et al.*, 1980; Knox *et al.*, 1983; Dempsey *et al.*, 1984; Falconer *et al.*, 1994) amb una tornada cap a la normalitat després del tractament quirúrgic (Arbeit *et al.*, 1984) o mèdic (Van Den Brekel *et al.*, 1997) de la neoplàsia. Àdhuc aquestes observacions, però, hi ha proves que indiquen que aquest hipermetabolisme no seria específic del càncer, sinó que l'increment de la REE seria un mecanisme comú i distal de qualsevol malaltia amb una pèrdua ponderal important. Així, s'ha observat una bona relació entre la REE i pèrdua de pes en malalts neoplàsics (Bozzetti *et al.*, 1980), així com un increment significatiu de la REE amb pacients amb pèrdua de pes independentment de la presència de neoplàsia (Lindmark, 1984; Hansell, 1986). La distribució heterogènia d'aquest hipermetabolisme també es pot explicar pels diferents tipus de tumor estudiats. Així, a diferència dels tumors pulmonars (Van den Brekel *et al.*, 1997; Jatoi *et al.*, 1999), la presència d'hipermetabolisme en les neoplàsies del tub digestiu és més desigual. Emprant la calorimetria indirecta, s'ha observat increments de la REE en els tumors gàstrics i pancreàtics i no s'ha observat hipercatabolisme en els de còlon o d'esòfag. Si bé els estudis de la dècada dels vuitanta indicaven que els tumors pancreàtics produïen estats hipometabòlics (Dempsey *et al.*, 1984), treballs més recents indiquen que el càncer de pàncrees s'acompanya d'un increment de la despesa energètica (Falconer *et al.*, 1994; Okada *et al.*, 1998; Wigmore *et al.*, 1997; Fearon, 1999).

Els mecanismes pels quals la interacció hoste-tumor produeix un increment quantificable de la despesa energètica encara no s'han esbrinat. En els darrers anys s'ha realitzat un esforç important per entendre millor la biologia de la resposta de l'estrès. Fruit d'aquests estudis va ser el descobriment que un producte nascut de la interacció entre la noxa i l'hoste era el responsable del xoc endotòxic

(Tracey *et al.*, 1986). Així, estudis clínics han demostrat que la infusió de dosis altes de la molècula recombinant de TNF augmenta la REE (Starnes *et al.*, 1988; Van der Poll *et al.*, 1991). Però aquest increment sembla ser dosis dependent, ja que no s'ha observat un augment de la REE amb infusions més fisiològiques (Hirschberg *et al.* 1990; Hardin *et al.*, 1993; Sakurai *et al.*, 1993). D'altra banda, si bé sembla demostrat que el TNF pot produir un increment de la despesa energètica, no s'ha objectivat en pacients amb càncer, a diferència de pacients amb altres patologies (Elborn *et al.*, 1993), nivells detectables en plasma (Falconer *et al.*, 1994). Aquestes troballes, però, no neguen la participació del TNF en la fisiopatologia de l'increment de la REE. Així, s'ha observat en pacients amb càncer de pàncrees tant un increment de l'activitat *in vitro* de TNF com de les citocines derivades del TNF (Falconer *et al.*, 1994). Aquesta activitat autoparacrina del TNF en certs òrgans (Fong *et al.*, 1990) juntament amb la probable col·laboració d'altres citocines com la IL-1 (Hirschberg *et al.*, 1990), podrien justificar aquesta activitat soterrada del TNF.

Si la presència d'hipermetabolisme en el càncer no és constant i encara s'han d'esbrinar els factors responsables tant de l'hoste com del tumor, queda encara per aclarir la significació biològica d'aquests trastorns. Teleològicament, a l'igual que passa en el traumatisme o en la sèpsia greu, la resposta adaptada de l'estrès comporta un increment de la despesa energètica, principalment per a proporcionar els mecanismes contrareguladors i de reparació. En el cas del creixement tumoral, aquest increment energètic sembla que podria afavorir la producció dels mediadors del sistema immune i dels reactants de fase aguda. En l'ésser humà amb càncer els llinars entre l'adaptació i el catabolisme inadequat podrien ser molt estrets i, en absència de tractament, els canvis metabòlics es presenten com una part més de la malaltia

neoplàsica. Tot i que aquesta resposta sembla que produeix alteracions greus en l'hoste, hi ha evidències que demostren que l'abolició d'aquest hipermetabolisme pot ser perjudicial. Així s'ha observat un millor pronòstic en els pacients amb càncer de pulmó que presenten un increment de la despesa energètica (Jatoi *et al.*, 1999). A l'igual que en el cas de la sèpsia greu, el tractament nutricional òptim serà aquell que, lluny d'abolir la resposta immune, la potenciï i reconduïxi l'exagerat proveïment de les fonts energètiques de l'hoste cap a fonts externes parenterals o enterals.

Alteracions de l'aigua corporal i l'albumina plasmàtica

Encara que no hi ha gaires estudis d'aigua corporal i albumina plasmàtica, perquè el suport intel·lectual i econòmic han estat dirigits cap a altres canvis metabòlics, els estudis dels canvis de l'aigua corporal que s'observen en la malnutrició han d'incloure la mesura de l'albumina plasmàtica, atès que les variacions dels volums extracel·lulars alteren els valors de l'albumina.

La disminució de l'albumina plasmàtica es produeix per una disminució de la síntesi (Brenner *et al.*, 1990), per un increment de l'espai de distribució (Fleck *et al.*, 1995) o per un augment del seu catabolisme (Doweiko *et al.*, 1991). A més, s'han documentat pèrdues d'albumina a través de la pell, el tub digestiu i el ronyó en pacients afectats de cremades, càncer gastrointestinal, malaltia inflamatòria i la síndrome nefròtica. Sembla clar, doncs, que la hipoalbuminèmia no defineix la malnutrició sinó que la seva presència afegeix gravetat. Així s'han observat nivells normals d'albumina en pacients anorèctiques que havien perdut més del 30 % de pes (Bentdal *et al.*, 1988). S'ha hipotèsitzat que, davant malnutricions greus i prolongades, els mecanismes d'adaptació

prioritzarien la síntesi d'albumina a partir de les proteïnes musculars i, d'altra banda, procurarien el traspàs de l'albumina extracel·lular cap a l'espai intravascular (Smith *et al.*, 1996). Així doncs, tan sols esdevindria hipoalbuminèmia en el cas d'esgotament dels mecanismes reguladors (malnutrició extrema) o amb l'inici d'un estrès sobreafegit com la sèpsia greu o la renutrició per via endovenosa (Guirao *et al.*, 1995).

La hipoalbuminèmia que esdevé en el pacient oncològic és multifactorial i hi poden participar factors com l'edat, les pèrdues gastrointestinals (Sitges-Serra 1999) i l'activació de la resposta inflamatòria que inicia la interacció hoste-tumor (Fearon *et al.*, 1998). Tot i que s'ha documentat que el TNF (Brenner *et al.*, 1990) i la IL-1 (Hasselgren, 1995) inhibeixen la síntesi d'albumina, hi ha evidències experimentals i clíniques de la participació d'altres mecanismes en la hipoalbuminèmia del càncer. Així, observacions no publicades (Guirao, 1996) demostren que la inoculació de tumor en ratolins produeix una marcada hipoalbuminèmia als 12 dies de l'inici de l'experiment, lluny de la vida mitjana de l'albumina, al voltant dels 21 dies. A més, estudis de cinètica de proteïnes han demostrat en pacients amb càncer de pàncrees que, àdhuc l'increment de citocines proinflamatòries, la síntesi d'albumina no s'altera. Altres mecanismes, com la redistribució de la massa total d'albumina o el seu segrest, poden ser els responsables de la hipoalbuminèmia en el pacient oncològic.

La renutrició artificial del pacient neoplàsic és una altra causa d'hipoalbuminèmia associada a l'expansió del volum extracel·lular. Així, Starker *et al.* (1983) va observar que la meitat dels pacients que van rebre nutrició parenteral preoperatòria tenien un balanç positiu d'aigua i sodi, juntament amb un descens de l'albumina plasmàtica. De fet, ja es coneix des de fa més de dos dècades que la nutrició parenteral pot expan-

dir el compartiment extracel·lular i, al mateix temps, empobrir el capital oncòtic amb el descens concomitant de l'albumina plasmàtica. Així, estudis realitzats en pacients oncològics que van rebre nutrició parenteral preoperatòria van demostrar una correlació inversa entre el guany de pes i la concentració d'albumina plasmàtica (Gil *et al.*, 1997). Aquest efecte deleteri de la renutrició per via endovenosa podria estar en relació amb la infusió de solucions riques en glucosa i sodi.

Mesura de la malnutrició: valoració de l'estat nutricional

La relació entre l'estat nutricional i la morbiditat postoperatòria es coneix des de fa més de cinquanta anys (Studley, 1936). D'aleshores ençà, diversos estudis han demostrat que la malnutrició produeix alteracions immunològiques, debilitat muscular, alteració de la cicatrització i predisposició a la insuficiència respiratòria postoperatòria. Així, sembla lògic aplicar instruments de mesura nutricional per identificar els pacients malnodrits, monitoritzar l'eficàcia de la renutrició i fer treballs comparatius.

Paràmetres clínics

Història clínica i exploració física

L'elaboració de la història clínica i l'exploració física constitueixen el mètode més senzill per a fer una mesura aproximada de l'estat nutricional. La presència d'anorèxia, disfàgia, vòmits postprandials o diarrea són els símptomes més freqüents durant la malaltia neoplàstica i la causa principal de malnutrició en un percentatge elevat de casos. La presència d'edema en el pacient tradueix indefectiblement una malnutrició amb excés d'aigua extracel·lular. L'apatia, la debilitat muscular i la depressió són unes altres entitats que s'associen amb la malnutrició per càncer.

Pèrdua de pes

El percentatge de pèrdua de pes és el paràmetre clínic que s'ha relacionat millor amb la morbiditat perioperatòria. Així, hi ha un consens que una pèrdua de pes superior al 10 % és criteri de malnutrició, i a partir d'aquestes xifres s'observen alteracions immunològiques i metabòliques. Àdhuc aquest acord, només pèrdues de pes superiors al 15-20 % són rellevants com a factor pronòstic aïllat (Studley, 1936). Estudis realitzats en pacients amb càncer gàstric han objectivat una mortalitat tres vegades superior en els malalts que havien perdut més del 20 % de pes. De forma interessant, la pèrdua de pes del 10 % no va discriminar els pacients de risc (Sitges-Serra *et al.*, 1990). Així i tot, pèrdues no tan importants han demostrat ser pronòstiques en presència d'altres alteracions concomitants. Així, pacients amb pèrdua de pes del 10 % i nivells d'albumina sèrica inferiors a 32 g/l, van presentar un índex de complicacions sèptiques més elevat (Windsor *et al.*, 1988). No obstant això, tot i la importància de la pèrdua de pes com a factor pronòstic, cal interpretar la disminució ponderal en el context clínic del pacient. En aquest sentit, canvis del pes corporal poden ser infravalorats en els pacients amb un increment de l'aigua corporal i, a l'inrevés, pèrdues ponderals ràpides poden respondre més a una deshidratació que a una disminució de la massa corporal.

Paràmetres antropomètrics

El mesurament del plec tricípital (com a mesura indirecta de la massa grassa) i de la circumferència braquial (com a mesura de la massa muscular), ha estat utilitzada en nombrosos estudis clínics. Malgrat tot, atesa la seva variabilitat dins la població normal, l'ús com a paràmetre aïllat té un escàs valor pronòstic. Així, àdhuc que la mesura del

plec tricípital ha estat inclosa en els càlculs de diversos índexs pronòstics, la contribució al valor final d'aquests és menor del 10 %, i mesurar-la dista de ser una pràctica habitual dins els serveis clínics hospitalaris.

Tests funcionals*Dinamometria manual*

Atès que la malnutrició s'associa a una pèrdua de la massa muscular, la mesura de la força del múscul esquelètic s'ha relacionat amb la depleció de la proteïna corporal. Tot i que s'ha demostrat una bona correlació entre la dinamometria i les complicacions postoperatòries (Klidjian *et al.*, 1980), encara no és clar en quin grau les variacions de la dinamometria segueixen els canvis de la massa proteica o també tradueixen les variacions en l'activitat muscular secundàries a la mateixa malaltia o al tractament perioperatori. En tot cas, atesa la senzillesa de l'aplicació, els estudis dinamomètrics segueixen sent objectes d'investigació.

Tests cutanis d'hipersensibilitat retardada (TCHR)

Els TCHR avaluen globalment la funció immune del pacient mitjançant la injecció intradèrmica de diversos antígens. L'absència d'induració cutània tradueix una alteració en la resposta del pacient. No obstant això, els TCHR no clarifiquen si la resposta inadequada és deguda a una alteració en la presentació de l'antigen, en l'expressió dels antígens de HLA o a una deficient resposta inflamatòria dels macròfags tissulars (Moldawer *et al.*, 1987). En resum, els TCHR proporcionen una informació global de la capacitat de resposta de l'hoste. Atès que no aporten informació sobre la fase alterada, els TCHR són poc rellevants des del punt de vista fisiopatològic. A més, una intradermo-

reacció alterada no clarifica si hi ha un predisposició o un fracàs defensiu envers la infecció.

Paràmetres biològics: l'albumina i altres proteïnes plasmàtiques

L'albumina plasmàtica és el paràmetre biològic que s'ha emprat amb més freqüència en estudis nutricionals controlats. L'albumina és una proteïna globular sintetitzada en el fetge amb una vida mitjana de 21 dies. Estudis epidemiològics han demostrat una bona correlació entre els nivells d'albumina plasmàtica i mortalitat, independentment de la causa (Philips *et al.*, 1989). Així, s'ha observat una correlació entre nivells d'albumina i la morbimortalitat postoperatòria tant en cirurgia digestiva (Sitges-Serra *et al.*, 1990; Windsor *et al.*, 1988; Christou *et al.*, 1989) com cardiovascular (Rady *et al.*, 1997), i valors inferiors a 25 g/l han estat predictius de complicacions postoperatòries (Rainey-McDonald *et al.*, 1987). A més, l'albumina forma part del càlcul de l'índex pronòstic nutricional, ja que aporta el 60 % del seu valor.

L'etiologia de la hipoalbuminèmia és multifactorial. Els nivells d'albumina són força sensibles als canvis de volum extracel·lular com els que s'observen durant la infusió de nutrients per via parenteral, sobretot quan s'empren fórmules nutritives

riques amb aigua i sodi (Guirao *et al.*, 1995). A més, l'albumina pot ser inhibida i/o pot escapar cap a l'espai intersticial durant processos inflamatoris o infecciosos (Fleck *et al.*, 1985). Així doncs, tot i que la malnutrició severa pot comportar hipoalbuminèmia, la seva presència no és sinònim de malnutrició. O amb altres paraules, des del punt de vista nutricional, la hipoalbuminèmia és més important pel seu valor predictiu negatiu —és molt improbable que hi hagi malnutrició amb repercussió funcional amb xifres d'albumina per sobre de 40 g/l. Per evitar aquesta inespecificitat de l'albumina, s'han estudiat altres proteïnes de vida mitjana més curta com ara la prealbumina o la proteïna transportadora de retinol, però la seva mesura no ofereix una millor capacitat pronòstica.

Índex clinicobiològics

Per millorar la precisió en la valoració de l'estat nutricional i la capacitat pronòstica s'han combinat paràmetres clínics i biològics, i s'han obtingut fórmules matemàtiques que s'han validat i relacionat amb el risc de complicacions postoperatòries. Els índexs més reconeguts són l'índex pronòstic nutricional (PNI) de Mullen *et al.* (1979) i l'índex de risc nutricional (NRI) de Buzby *et al.* (1988). Valors de PNI superiors a 40 són predictius de complicacions sèptiques i de

TAULA 1. Índex de valoració nutricional.

1. Índex pronòstic nutricional (NPI) de Mullen PNI %: $158 - 16,6 (\text{alb } \text{g} \cdot \text{dl}^{-1}) - 0,78 (\text{TSF } \text{mm}) - 0,2 (\text{TFN } \text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}) - 5,8 (\text{DH})$
2. Índex de risc nutricional (NRI) de Buzby NRI: $1,519 \times (\text{albumina } \text{g} \cdot \text{l}^{-1}) + 0,417 \times (\text{pes actual} / \text{pes habitual}) \times 100$

alb: albumina; TSF: plec tricripital; TRF: transferrina

DH: tests cutanis d'hipersensibilitat retardada:

- 0 si no s'observa reacció
- 1 si la induració és < 5 mm per un test
- 2 si la induració és > 5 mm per un test.

mortalitat en el 90 % dels casos. L'equip de Buzby, en un intent de simplificar la valoració nutricional, va desenvolupar un índex combinant l'albuminèmia i els canvis de pes (Buzby *et al.*, 1988). Pacients amb valors inferiors a 83,5 són considerats desnodrits greus i, entre 83,5 i 97,5, moderats. Valors superiors a 97,5 es consideren normals (tau-la I). El NRI ja ha estat emprat en la valoració de l'estat nutricional en estudis controlats multicèntrics (The veterans..., 1991). Tot i la seva simplicitat, creiem que el NRI és a hores d'ara, l'índex més útil per a la valoració nutricional.

NUTRICIÓ ARTIFICIAL EN EL PACIENT ONCOLÒGIC

Malgrat que les investigacions realitzades en la fisiopatologia de la caquèxia han donat llum per a entendre millor la malnutrició del pacient oncològic, l'aplicació d'aquests nous coneixements en el camp de la nutrició artificial del pacient neoplàsic encara és limitada. Tot i això, un del avenços més importants de la nutrició artificial és la nutrició preoperatòria (N-preop). Els efectes adversos de la malnutrició crònica i dels trastorns metabòlics subjacents al càncer han preocupat els cirurgians interessats no solament en l'acte quirúrgic, sinó en el tractament global del pacient amb càncer. Freqüentment, el cirurgià se centra principalment en els aspectes tècnics de l'acte quirúrgic, i oblida que l'èxit del procediment depèn en un grau important de la indicació quirúrgica i del tractament perioperatori. Per això, un dels camps de recerca amb més interès per al cirurgià clínic ha estat el d'investigar si l'aplicació de la N-preop és capaç de reconduir l'estat nutricional alterat del pacient oncològic i, en conseqüència, reduir les complicacions postoperatòries que se'n deriven. Es discutirà a continuació les

indicacions, els tipus i la relació risc-benefici de les diferents modalitats de la nutrició artificial.

Nutrició artificial preoperatòria: concepte i objectius

La disfunció d'òrgans i sistemes que s'ha associat a la malnutrició produeix una resposta inadequada del pacient davant l'estrès de la malaltia o el procediment quirúrgic, el qual sucumbeix durant el període postoperatori, la majoria de les vegades per infeccions intercurrents. Així, la filosofia de la nutrició preoperatòria es basa en la millora de les alteracions fisiològiques associades a la malnutrició i, com a conseqüència, en la reducció de la morbimortalitat associada. Aquesta hipòtesi de treball sembla estar demostrada en els pacients intervinguts de procediments majors —intervencions amb reseccions importants del tub digestiu per processos malignes. No obstant això, la nutrició artificial de què avui es disposa no pot pretendre revertir en pocs dies tots els trastorns composicionals i metabòlics que la malaltia neoplàstica ha produït en mesos. Així, amb aquestes premisses, el que es pretén amb la N-preop és restablir, si més no, la funció. Així, hi ha evidències que la N-preop subministrada durant un període de 7 a 14 dies pot millorar: 1) la funció immune, 2) la funció muscular, 3) les alteracions de l'espai extracel·lular, i 4) les concentracions de les proteïnes plasmàtiques de vida mitjana curta. A més, atesa la importància pronòstica, l'increment de l'albumina plasmàtica també és l'objectiu de l'estratègia de la N-preop.

Anàlisi del risc-benefici de la N-preop

Encara que hi hagi un consens que la nutrició artificial millora el pronòstic del pacient malnodrit, la demostració de l'eficàcia

de la N-preop no ha estat fàcil. Així, s'han observat mancances metodològiques en els primers estudis dirigits a avaluar el suport nutricional. Així, per exemple, en alguns estudis el període de renutrició va ser massa curt o s'hi van incloure pacients ben nodrits, en altres. La falta de variables d'avaluació definides *a priori*, l'absència de la notificació de les complicacions i l'heterogeneïtat de les fórmules nutricionals, són altres déficits metodològics que han fet difícil la interpretació dels estudis. A partir de la metaanàlisi realitzada pel grup de Detsky *et al.* (1987) s'aclareixen alguns punts crítics de la N-preop. Després de revisar divuit treballs de N-preop i puntuar les investigacions segons la qualitat metodològica, les conclusions d'aquest estudi van ser les següents:

- 1) Els pacients força desnodrits són els que van presentar les complicacions més greus i l'índex de mortalitat més elevat.
- 2) Amb l'administració de la N-preop, es va observar una reducció del 21 % del risc relatiu de patir complicacions postoperatòries i del 32 % del risc de mortalitat.
- 3) En el 6,7 % dels casos, es van observar complicacions en relació amb l'ús de nutrició parenteral.
- 4) Els pacients ben nodrits no es van beneficiar de la N-preop.
- 5) La N-preop només està justificada en els pacients força mal nodrits.

Avaluació de la millora de la funció durant la N-preop

Els estudis sobre la N-preop no aporten gaires dades a aquest respecte. Atès que en els treballs randomitzats la variable clau de l'anàlisi final ha estat quasi bé sempre l'efecte de la renutrició sobre la morbimortalitat, hi ha pocs estudis que hagin escrutat els canvis sobre la fisiologia muscular o immune.

Canvis sobre la funció muscular

Hi ha evidències que l'administració de N-preop per via parenteral a pacients desnodrits produeix una millora franca de la funció muscular. El grup de Hill (Christie *et al.*, 1990) va demostrar un increment del 12 % de la força muscular, i es va observar la màxima millora als quatre dies de la renutrició. Aquests canvis es van produir en absència d'un increment significatiu del capital proteic. Així, la millora de la mecànica respiratòria i la força muscular en el curs de la NPT comporta un clar benefici per al pacient neoplàsic en espera de rebre tractament.

Aquesta ràpida millora de la funció muscular podria explicar-se tant per l'increment de la glucòlisi i del nombre de fibres musculars del tipus II (Church *et al.*, 1984), com per la normalització del potassi intracel·lular i la millora consegüent del potencial de membrana (Pichard *et al.*, 1993). Així, estudis clínics han demostrat que la renutrició per via parenteral incrementa els nivells de potassi intracel·lular independentment de la millora del compartiment proteic (Almond *et al.*, 1987). Aquestes observacions reforcen el concepte que la renutrició artificial del pacient recupera la funció gràcies a la millora dels mecanismes de transport i senyals cel·lulars. Tot i aquestes troballes, treballs recents demostren que la nutrició artificial produeix un increment a curt termini de la síntesi proteica, i aquest efecte regulat és a nivell de la traducció de proteïnes (Svanberg *et al.*, 2000).

Canvis en el sistema immunitari

Estudis realitzats en pacients afectats de càncer d'esòfag irreseccable —pacients que no es van operar atesa l'extensió del tumor o per la condició general del pacient— van demostrar que, tot i la persistència de la neo-

plàsia, la renutrició oral per intubació gàstrica millorava el recompte total de limfòcits i la resposta antigènica (Haffejee *et al.*, 1978). Aquest efecte sobre la resposta immune també s'ha observat en pacients tractats amb N-preop per via parenteral (NPT). Així, s'ha observat una recuperació de la hipersensibilitat retardada després de 12 dies de NPT. Aquest efecte també es va acompanyar d'una incidència menor de complicacions postoperatòries (Smith *et al.*, 1988).

Lesourd i Mazari (1997) han revisat l'efecte de la renutrició sobre la resposta immune i conclouen que la renutrició millora la resposta immune. Malgrat aquesta millora, els pacients amb un increment de la resposta inflamatòria degut a infecció o a la presència d'una neoplàsia, són els que, en absència de l'exèresi del tumor, demostren una resposta més pobre (Falconer *et al.*, 1994; Okada *et al.*, 1998).

Els últims anys s'ha fet un gran esforç econòmic i humà per esbrinar el paper immunomodulador de compostos tals com ara l'arginina, la glutamina, certs nucleòtids i diferents àcids grassos. Tot i que hi ha evidències experimentals de la seva possible utilitat, calen més estudis clínics per a recomanar-ne l'ús de forma rutinària (Souba, 1997). Al final d'aquest capítol es discutirà amb més detall alguns aspectes de la farmaconutrició.

Canvis en el volum extracel·lular i l'albumina plasmàtica

Si la nutrició artificial ha pogut demostrar tant beneficis fisiopatològics com clínics, la correcció de l'expansió del volum extracel·lular i la hipoalbuminèmia durant la renutrició s'ha demostrat més esquiva. Així, no s'ha observat un increment dels valors d'albumina en pacients mal nodrits oncològics durant la seva renutrició o fins i tot pitjor, en certs malalts s'ha comprovat una dis-

minució dels valors d'albumina (Starker *et al.*, 1983; Smith *et al.*, 1988; Gray, 1990; Klein, 1990). Les possibles causes d'aquest empitjorament de la albumina plasmàtica es discutiran més endavant dins d'aquest capítol.

Indicacions de la N-preop

Actualment, el benefici de la N-preop ha estat demostrada en pacients amb desnutrició severa i que hagin de ser intervinguts de cirurgia major (The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, 1991; Smith *et al.*, 1988; Conférence de consensus, 1995). Així, són candidats de N-preop tots els pacients tributaris de cirurgia per tumors digestius o de la via urinària, i en els quals es documenti una morbiditat associada al procediment quirúrgic superior al 20 %.

Vies d'administració de nutrients: nutrició parenteral vs. enteral

Tot i que s'ha demostrat que la N-preop per via parenteral (NPT) millora la funció i el pronòstic dels pacients oncològics mal nodrits (The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, 1991), hi ha una gran controvèrsia sobre els avantatges i els inconvenients de les diferents modalitats de nutrició artificial. La nutrició enteral (NE) ha guanyat terreny en els darrers anys, atès que evidències experimentals han documentat la importància de la barrera intestinal en la generació de factors metabòlics, immunològics i endocrins. Així, per exemple, s'ha suggerit que la NPT associada a un repòs intestinal prolongat promou la migració de bacteris entèrics cap als ganglis mesentèrics, fenomen conegut com *translocació bacteriana* (Alverdy *et al.*, 1988). Aquest fenomen produiria un augment dels nivells d'endotoxèmia portal i l'amplificació consegüent de la resposta inflamatòria davant de qualsevol si-

tuació d'estrès. La confirmació d'aquesta hipòtesi, però, s'ha demostrat esquivant tant en treballs experimentals com clínics (Eng-Hen *et al.*, 1991; Reynolds *et al.*, 1997), si bé s'ha observat que la NPT afavoreix la resposta inflammatòria induïda per la infusió d'endotoxina (Fong *et al.*, 1989) o per l'estrès quirúrgic (Takagi *et al.*, 2000). Aquest efecte de la NPT de *primar* la resposta immunoinflamatòria davant l'estímul sèptic, contrasta amb els estudis clínics que han observat una incidència més elevada de complicacions infeccioses en pacients renodrits per via parenteral (The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, 1991; von Meyenfeld *et al.*, 1992). Així, per exemple, s'ha observat que tant en l'estudi americà dels Veterans com l'estudi del grup de Maastricht, els pacients amb NPT van tenir aproximadament el doble d'infeccions pulmonars. Si bé s'ha demostrat que la NPT recupera certs paràmetres de la funció immune, com ara els tests d'hipersensibilitat retardada (Smith *et al.*, 1988), estudis més recents han demostrat que la NPT prolongada disminueix la capacitat bactericida *ex vivo* (Okada *et al.*, 2000) i els nivells de IgA del tracte digestiu i respiratori (Dewitt *et al.*, 2000). Aquestes alteracions de la immunitat específica local juntament amb l'expansió del volum extracel·lular que s'observa en solucions riques en hidrats de carboni (García Domingo *et al.*, 1993), podrien ser factors coresponsables de les infeccions pulmonars associades a la NPT.

Malgrat aquests efectes indesitjables, freqüentment la NPT és l'única modalitat de nutrició artificial capaç de revertir la malnutrició en el pacient amb càncer digestiu i preparar-lo per al tractament quirúrgic. L'atenuació d'aquests efectes deleteris, preservant la integritat morfofuncional de la barrera gastrointestinal mitjançant la manipulació hormonal (De Witt *et al.*, 2000) o dietètica (Omura *et al.*, 2000), podrà millorar les complicacions associades a la NPT. Que-

da encara per demostrar si els efectes indesitjables de la NPT es produeixen per la translocació bacteriana o bé són secundaris a l'efecte de la infusió endovenosa de nutrients sobre els monòcits de la sang o sobre el sistema reticuloendotelial. A més, si bé s'ha documentat que, en comparació amb la NPT, la nutrició enteral afavoreix el pronòstic clínic dels pacients afectats de traumatismes greus (Kudsk *et al.*, 1992), encara no s'ha demostrat el mateix en els pacients amb càncer.

Nutrients: quantitat i proporció

Aportació calòrica

Els requeriments energètics dels pacients es poden calcular per calorimetria indirecta, tot i que l'elevat cost i la complexitat del calorímetre la fa poc pràctica fora del laboratori de recerca. També podem calcular les necessitats calòriques dels pacients mitjançant les fórmules de Harris-Benedict. Aquesta fórmula té en compte el sexe, l'edat, el pes i l'alçada, i ha de ser corregida pel nivell d'activitat i la situació clínica del pacient. La renutrició del pacient oncològic mal nodrit es pot assolir amb l'administració de 30 kcal/kg/dia.

Aportació nitrogenada

Una dosi de 0,8 g de proteïna/kg/dia és suficient per mantenir el balanç proteic, i s'incrementa fins a 1,2-1,5 g de proteïna/kg/dia quan es vulgui afavorir l'anabolisme. Atès que la síntesi proteica necessita energia, cal mantenir una relació de 150-200 kcal per gram de nitrogen subministrat.

Font energètica. Glucosa i lípids: quina proporció?

Estudis prospectius han demostrat que l'aportació equilibrada de glucosa i lípids

afavoreix la retenció nitrogenada (Macfie *et al.*, 1981). Així, s'aconsella l'aportació de 3 a 4 g/kg/dia de glucosa i d'1,5 a 2 g/kg/dia de lípids, per a obtenir una proporció glucosa-lípids al voltant del 50 %. Malgrat aquesta relació ideal, la proporció de les fonts calòriques poden variar segons el context clínic del pacient. Així, per exemple, els pacients amb malaltia pulmonar crònica es poden beneficiar de la reducció de l'aportació de glucosa i una disminució de la producció de CO₂.

L'expansió del volum extracel·lular (VEC), un dels efectes deleteris de la N-preop per via parenteral, també podria estar en relació amb la proporció de la font calòrica emprada. Aquesta expansió del VEC juntament amb la disminució de l'albumina plasmàtica traduirien una alteració de l'espai intersticial. Aquesta alteració podria ser la responsable de complicacions postoperatòries, com la insuficiència pulmonar o una deficient cicatrització. Les causes d'aquesta *malaltia de l'interstici* encara no estan aclarides. Estudis experimentals han demostrat que l'excés de glucosa en les preparacions parenterals incrementa els nivells de catecolamines plasmàtiques i afavoreixen la retenció hidrosalina a nivell renal (García-Domingo *et al.*, 1993). Aquestes troballes s'han confirmat en estudis clínics realitzats en pacients amb càncer digestiu. Pacients mal nodrits van ser randomitzats per a rebre el 70 % de calories en forma de glucosa, 45 ml/kg/dia d'aigua i 140 mEq de sodi per dia, el grup de nutrició estàndard (GE). El grup modificat (GM) va rebre el 70 % de calories en forma de lípids i 30 ml/kg/dia d'aigua sense sodi. Tal com s'esperava, el GE va observar un increment de pes per l'expansió del VEC. Però, potser el que és més important, els pacients que van presentar expansió o una contracció excessiva del VEC, són els que van patir més complicacions postoperatòries (Gil *et al.*, 1997). En

aquest estudi, l'administració de calories en forma d'hidrats de carboni i/o l'aportació generosa d'aigua i sodi van poder precipitar el guany d'aigua corporal i la hipoalbuminèmia consegüent. La hipòtesi de treball del grup d'investigació és que aquesta alteració dels compartiments corporals seria la responsable de les modificacions estructurals de l'interstici, i propiciaria un increment de l'espai de distribució de l'albumina (Sitges-Serra *et al.*, 1998). Aquest mecanisme, bé actuant aïlladament, bé en cooperació amb altres factors, promotors d'hipoalbuminèmia (Guirao *et al.*, 1994), perpetuaria la disfunció del compartiment extracel·lular i condicionaria l'aparició de complicacions postoperatòries.

Durada de la N-preop

Tot i que no hi ha dades concloents, és una pràctica comuna la instauració de la N-preop durant 7-10 dies. La N-preop serà més prolongada en els pacients més desnodrits o en els que presentin una despesa calòrica més important. Malgrat tot, en absència d'un objectiu clar és de sentit comú no diferir per més temps la cirurgia. El grup de Hill ha demostrat que paràmetres funcionals com la dinamometria o l'espirometria, la cicatrització de les ferides i l'estat mental del pacient, millora ràpidament després de la introducció de la nutrició artificial. Altres paràmetres, com són el guany de proteïna corporal o el restabliment de la funció immune, necessiten períodes de N-preop més llargs, 2 i 4 setmanes, respectivament (Hill, 1994).

Valoració de la N-preop

Paràmetres clínics

En la visita diària del pacient es podrà comprovar el seu estat d'ànim, la capacitat

de deambulació i el grau d'activitat mental que tolera —llegir, escoltar la ràdio, etc.— (Sandström *et al.*, 1993).

Tal com ja ha estat comentat, el guany de pes durant la renutrició no sempre s'associa a una millora dels compartiments proteics o lipídics, sinó que pot traduir un increment de l'aigua corporal (Hill *et al.*, 1979). Així doncs, cal estar alerta davant de balanços hídrics positius, increment ponderal i una disminució dels valors d'albumina en un pacient que no presenta millora clínica. En aquestes circumstàncies, cal descartar esdeveniments com ara la infecció larvada o la presència de disseminació neoplàsica en el peritoni o el fetge. En qualsevol cas, cal prevenir o tractar l'edema mitjançant la restricció hidrosalina, la manipulació de la font calòrica i l'ús dels diürètics (Gil *et al.*, 1997).

Els pacients sota nutrició enteral poden presentar complicacions com ara nàusees, vòmits o diarrees (del 13 al 37 % dels casos) que poden ser tractades amb la comprovació de la sonda nasogàstrica, neteja de la tubuladura i el canvi de les solucions enterals. En pacients que reben NPT, l'aparició de febre i signes inflamatoris en el lloc de punció del catèter central, alerten de la presència d'infecció del catèter d'infusió. En aquestes circumstàncies cal verificar la sospita de sèpsia a causa del catèter i iniciar el protocol de retirada. L'aplicació d'estrictes mesures d'antisèpsia i l'ús de nous dispositius contra la contaminació de les línies d'infusió (Segura *et al.*, 1996), disminuirà la incidència d'aquesta complicació.

Paràmetres biològics

La freqüència i el tipus d'anàlisis bioquímiques que es practiquen durant la N-preop dependrà de la gravetat i del tipus de pacient. Es recomana el control dels nivells de glucosa, fosfat, sodi i potassi de forma regular. L'administració de fórmules nutritives

amb una elevada proporció d'hidrats de carboni en pacients força mal nodrits, pot precipitar l'aparició de complicacions cardiovasculars i neurològiques com insuficiència cardíaca, convulsions i coma. Aquestes alteracions, que formen part de la síndrome de renutrició, s'han relacionat amb la hipofosfatèmia greu que s'observa durant la renutrició. La prevenció de la síndrome de renutrició es basa en l'increment progressiu de l'aportació calòrica i de les solucions electrolítiques, juntament amb la monitorització dels nivells de fosfat, sodi i potassi durant els primers dies de la N-preop (Nordenstrom, 1995).

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA CAQUÈXIA NEOPLÀSICA

Si l'administració de NPT i la NE en pacients oncològics amb malnutrició severa s'ha demostrat útil en la millora de paràmetres tant funcionals com pronòstics, el suport nutricional del pacient amb càncer encara ha de resoldre, entre d'altres, els problemes següents:

1. En presència de la integritat morfofuncional del tub digestiu, quantificar el grau d'anorèxia i complementar la nutrició artificial amb la millora de la capacitat d'alimentació del pacient.
2. Identificar i tractar els trastorns metabòlics subjacents producte de la interacció hoste-tumor, com ara l'increment de la REE, que puguin ser els responsables de la resposta inadequada durant la nutrició artificial.

Ús dels progestàgens sintètics en el tractament de l'anorèxia

A partir de l'observació que les pacients amb càncer de mama tractades amb derivats de la progesterona augmentaven de

pes, es va pensar en els progestàgens com a tractament de la caquèxia neoplàsica (Tchekmedyan *et al.*, 1987). L'acetat de megesterol (MA) i la medroxiprogesterona (MPA) són derivats sintètics de la progesterona i el seu ús s'ha associat amb l'augment de la gana i la millora de l'estat nutricional. Així, s'ha demostrat en treballs clínics controlats que l'administració de megesterol en pacients amb càncer extens produeix un augment del pes i de la ingesta calòrica (Bruera *et al.*, 1990; Neri *et al.*, 1997; Tomimaga *et al.*, 1994; Mantovani *et al.*, 2000; Tchekmedyan *et al.*, 1992; Abrams *et al.*, 1999). Malgrat l'evidència que els progestàgens milloren certs paràmetres nutricionals, no se n'ha generalitzat l'ús clínic. Aquesta falta de penetració d'aquest tractament coadjuvant pot ser deguda a diversos factors. Per exemple, no és clar el mecanisme intrínsec de l'efecte dels progestàgens. La hipòtesi que els derivats de la progesterona podrien modular la resposta inflamatòria del càncer no ha estat confirmada, ja que s'ha observat que la dosi de 500 mg de medroxiprogesterona s'associa amb l'augment de la despesa energètica –REE– (Simons *et al.*, 1998). A més, s'ha documentat que l'administració de progestàgens a pacients amb càncer de pulmó, no inhibeix la producció de les principals citocines proinflamatòries (Mantovani *et al.*, 2000). En espera de noves evidències, aquestes observacions donen suport a la hipòtesi que els progestàgens podrien actuar a nivell central amb o sense la col·laboració de mediadors perifèrics.

Si bé l'administració de progestàgens sintètics augmenten el pes del pacient, estudis de composició corporal han demostrat que l'increment ponderal es produeix gràcies a l'increment de la massa grassa i de l'aigua corporal, sense una millora de la proteïna corporal (Simons *et al.*, 1998; Loprinzi *et al.*, 1993). Malgrat aquestes observacions, sí que s'ha observat una millora en

l'estat de forma i en la sensació subjectiva de salut dels pacients, sobretot d'aquells que reben quimioteràpia i/o radioteràpia agressiva (Neri *et al.*, 1997; Tomimaga *et al.*, 1994; Mantovani *et al.*, 2000; Abrams *et al.*, 1999). Així doncs, i en espera de trobar compostos més selectius i amb menys efectes secundaris, el marge terapèutic dels derivats sintètics dels progestàgens es limita a pal·liar l'anorèxia i l'astènia concomitant del tractament mèdic del càncer.

Ús dels àcids grassos en la modulació de l'hipermetabolisme del càncer

Tal com s'ha esmentat en altres seccions, els tumors pancreàtics han estat estudiats de forma intensiva per la capacitat de produir un increment homogeni de la despesa energètica –REE– (Fearon, 1999; Barber *et al.*, 2000). L'àcid gras eicosapentaenoic (ECA) ha estat estudiat per la capacitat potencial de modular aquesta alteració metabòlica. L'ECA, i no altres àcids grassos de la sèrie *n*-3 o *n*-6, actua inhibint certes hormones polipeptídiques a nivell del AMPc per l'activació de proteïnes moduladores de l'adenilciclasa (Tisdale, 1993). Així, l'administració d'ECA a pacients amb càncer de pàncrees s'ha associat amb un increment de la capacitat d'ingesta i del pes corporal juntament amb una disminució de la REE i l'estabilització de l'activitat de les proteïnes de fase aguda (Barber *et al.*, 1999). Tot i que aquests efectes beneficiosos també s'han comprovat en animals afectats de tumors limfàtics (Ogilvie *et al.*, 2000), estudis experimentals emprant tumors de comportament més agressius no han pogut validar aquests resultats (Costelli *et al.*, 1995).

En resum, l'increment de la despesa energètica durant el creixement tumoral no és homogeni. La presència desigual d'aquesta alteració metabòlica respon segurament a les diferències cel·lulars i moleculars

dels diferents tumors emprats i també a la heterogènia resposta de l'hoste secundària al polimorfisme genètic de la resposta inflammatòria (Stüber *et al.*, 1996). A més, el tractament de l'increment del REE dependrà del significat biològic d'aquest trastorn metabòlic. Així, si sembla demostrat que els tumors pancreàtics produeixen un increment de la REE i que aquesta resposta metabòlica pot ser deletèria per a l'hoste (Fearon, 1999), en certs tumors pulmonars s'ha observat tot el contrari (Jatoi *et al.*, 1999). Així doncs, l'eficàcia del suport nutricional i el tractament farmacològic adjuvant dependrà de la identificació correcta dels marcadors cel·lulars i del coneixement del comportament biològic de les neoplàsies, juntament amb la identificació de les coordenades genètiques de l'hoste per a poder oferir un tractament *a mida*.

CONCLUSIONS

Els trastorns metabòlics i composicionals del pacient neoplàsic són freqüents i comprenen des d'una elevació de les proteïnes de fase aguda fins a l'establiment de la caquèxia. A hores d'ara, les causes de la malnutrició en relació amb el càncer són multifactorials i a les alteracions derivades dels creixement tumoral se sobreposen els problemes metabòlics secundaris als tractaments mèdics i/o quirúrgics.

El suport nutricional òptim ha de proporcionar una millora dels paràmetres immunològics, el restabliment de la funció muscular i l'adequació de la resposta inflammatòria segons les necessitats del pacient, sense els efectes indesitjables del guany d'aigua corporal o el catabolisme inadequat. Atès que els trastorns metabòlics sembla que poden estar en relació amb el tipus de tumor i que la resposta immunoinflamatòria també podria ser específica del pa-

cient, calen nous coneixements per esbrinar de manera precisa la biologia tumoral així com entendre millor la capacitat de resposta de l'hoste. El millor coneixement de la relació hoste-tumor podrà afavorir un tractament nutricional específic, *a la carta*, segons el tipus de tumor i la situació metabòlica del pacient.

BIBLIOGRAFIA

- ABRAMS, J. [*et al.*] (1999). «Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia Group B phase II study 8741». *J. Clin. Oncol.*, pàg. 64-73.
- ALMOND, D. [*et al.*] (1987). «Potassium depletion in surgical patients: Intracellular cation deficiency is independent of loss of body protein». *Clin. Nutr.*, 36, pàg. 602-610.
- ALVERDY, J.; E. AOYS; G. MOSS (1988). «Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut». *Surgery*, núm. 104, pàg. 185-190.
- ARBEIT, J. [*et al.*] (1984). «Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease». *Ann. Surg.*, núm. 199, pàg. 292-298.
- ARGILES, J. M. [*et al.*] (1997). «A Journey from cachexia to obesity by TNF». *FASEB J.*, 11(10), pàg. 743-751.
- BARBER, M. [*et al.*] (1999). «The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer». *Br. J. Cancer*, núm. 81, pàg. 80-86.
- BARBER, M. [*et al.*] (2000). «Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by fish-oil-enriched nutritional supplement». *Clin. Sci. (Colch.)*, núm. 98, pàg. 389-399.
- BELIZARIO, J. E.; M. KATZ; C. I. RAW (1991). «Bioactivity of skeletal muscle proteolysis-inducing factors in the plasma protein from cancer with weight loss». *Br. J. Cancer*, núm. 63, pàg. 705-710.
- BENTDAL, O. [*et al.*] (1988). «Nutritional assessment of anorexia nervosa. Analysis of anthropometric and biochemical variables to evaluate patients at risk». *Clin. Nutr.*, núm. 7, pàg. 93-99.
- BLAHA, V. [*et al.*] (1998). «Ventromedial nucleus of hypothalamus is related to the development of cancer-induced anorexia: in vivo microdialysis study». *Acta Medica (Hradec Kralove)*, núm. 41, pàg. 3-11.
- BOZZETTI, F.; A. PAGNONI; M. DEL VECCHIO (1980). «Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in patients with cancer». *Surg. Gynecol. Obstet.*, núm. 150, pàg. 229-234.

- BRENNER, D. A. [et al.] (1990). «Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia». *J. Clin. Invest.*, núm. 85 (1), pàg. 248-55.
- BRIDDON, S.; S. A. BECK; M. J. TISDALE (1991). «Changes in activity of lipoprotein lipase, plasma free fatty acids and triglycerides with weight loss in a cachexia model». *Cancer Lett.*, núm. 57 (1), pàg. 49-53.
- BRUERA, E. [et al.] (1990). «A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer». *Cancer*, núm. 66, pàg. 1279-1282.
- BUZBY, G. P. [et al.] (1988). «Study protocol: a randomized trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 47, pàg. 366-381.
- CARMICHEL, M. J. [et al.] (1980). «Whole body protein turnover, synthesis and breakdown in patients with colorectal carcinoma». *Br. J. Surg.*, núm. 67, pàg. 736-739.
- CHRISTIE, P.; G. HILL (1990). «Effects of intravenous nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease». *Gastroenterology*, núm. 99, pàg. 730-736.
- CHRISTOU, N. V.; J. TELLADO-RODRÍGUEZ; L. CHARTRAND (1989). «Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional and acute response variables». *Ann. Surg.*, núm. 210, pàg. 69-77.
- CHURCH, J.; S. CHOONG; G. HILL (1984). «Abnormalities of muscle metabolism and histology in malnourished patients awaiting surgery: effects of a course of intravenous nutrition». *Br. J. Surg.*, núm. 71, pàg. 563-569.
- CONFÉRENCE DE CONSENSUS (1995). «Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte». *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, núm. 14, pàg. 1-135.
- COSTA, G. (1977). «Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases». *Cancer*, núm. 37, pàg. 2327-2335.
- COSTELLI, P. [et al.] (1993). «Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model». *J. Clin. Invest.*, núm. 92 (6), pàg. 2783-2789.
- (1995). «Lack of effect of eicosapentaenoic acid in preventing cancer cachexia and inhibiting tumor growth». *Cancer Lett.*, núm. 97, pàg. 25-32.
- DE WYS, W. (1977). «Anorexia in cancer patients». *Cancer Res.*, núm. 37, pàg. 2354-2358.
- (1980). «Prognostic effect of weight loss prior chemotherapy in cancer patients». *Am. J. Med.*, núm. 69, pàg. 491-497.
- DEMPSEY, D. [et al.] (1984). «Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients». *Cancer*, núm. 53, pàg. 1265-1273.
- DETSKY, A. [et al.] (1987). «Perioperative parenteral nutrition. A meta-analysis». *Ann. Int. Med.*, núm. 9, pàg. 53-59.
- DEWITT, R. [et al.] (2000). «Bombesin Recovers Gut-Associated Lymphoid Tissue and Preserves Immunity to Bacterial Pneumonia in Mice Receiving Total Parenteral Nutrition». *Ann. Surg.*, núm. 231, pàg. 1.
- DOWEIKO, J. P.; D. J. NOMPLEGGI (1991). «The role of albumin in human physiology and pathophysiology». Part III: *Albumin and disease states*. JPEN, núm. 15, pàg. 476-483.
- ELBORN, J. S. [et al.] (1993). «Tumour necrosis factor-alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis». *Clin. Sci. (Colch.)*, núm. 85 (5), pàg. 563-568.
- ENG-HEN, N.; S. F. LOWRY (1991). «Nutritional support and Cancer cachexia involving concepts and adjunctive therapies». *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, núm. 5, pàg. 161-184.
- FAGGIONI, R. [et al.] (1998). «IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation». *Am. J. Physiol.*, pàg. 1998.
- FALCONER, J. S. [et al.] (1994). «Cytokines, the acute phase response and Resting Energy Expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer». *Ann. Surg.*, núm. 219, pàg. 325-331.
- FEARON, K. C. (1999). «Pancreatic cancer as a model: Inflammatory mediators, acute-phase response and cancer cachexia». *World. J. Surg.*, 23, pàg. 584-588.
- FEARON, K. [et al.] (1998). «Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase response». *Ann. Surg.*, núm. 227, pàg. 249-254.
- FLECK, A. [et al.] (1985). «Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury». *Lancet*, núm. 6, pàg. 781-783.
- FONG, Y. [et al.] (1989). «Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans». *Ann. of Surg.*, núm. 210, pàg. 449-457.
- (1989). «Cachectin/TNF or IL-1 induces cachexia with redistribution of body proteins». *Am. J. Physiol.*, 256, pàg. R659-R665.
- (1990). «Influence of tumor location on cytokine production and host metabolism». *Surg. Forum*, núm. 41, pàg. 451-452.
- GARCÍA-DOMINGO, M. I. [et al.] (1993). «Influence of calorie source on the physiologic response to parenteral nutrition in malnourished rabbits». *Clin. Nutri.*, 123, pàg. 9-6.
- GIL, M. J. [et al.] (1997). «Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction». *Nutrition*, núm. 13 (1), pàg. 26-31. [Vegeu comentaris]

- GRAY, G. (1990). «Can total parenteral nutrition reverse hypoalbuminemia in oncology patients». *Nutrition*, núm. 6, pàg. 225-228.
- GROUNDWATER, P. [et al.] (1990). «Alteration of serum and urinary lipolytic activity with weight loss in cachectic cancer patients». *Br. J. Cancer*, núm. 62 (5), pàg. 816-821.
- GUIRAO, X. (1996). «Nutrición, citoquinas y cáncer». XIII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Barcelona.
- GUIRAO, X. [et al.] (1994). «Extracellular volume, nutritional status and refeeding changes». *Nutrition*, núm. 10(6), pàg. 558-561.
- (1995). «A new Model of Intrabdominal abscess: Usefulness for hydrosaline metabolism studies in parenteral nutrition associated with sepsis». *J. Surg. Res.*, núm. 59, pàg. 658-665.
- HAFEEJEE, A. [et al.] (1978). «Diminished cellular immunity due to impaired nutrition». *Br. J. Surg.*, núm. 38, pàg. 480-482.
- HANSELL, D. T. (1986). «The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease». *Ann. Surg.*, núm. 203, pàg. 240-245.
- HARDIN, T. C. [et al.] (1993). «Nutritional parameters observed during 28 day infusion of recombinant human tumor necrosis factor alpha». *JPEN*, núm. 17, pàg. 541-545.
- HASSELGREN PO, A. (1995). «Down-regulation of Albumin Synthesis in the rat by human recombinant interleukin-1beta or Turpentine and the response to nutrients». *JPEN*, núm. 19, pàg. 266-271.
- HERSHMAN, M. J. [et al.] (1987). «Effect of cachexia on lipid saturation of erythrocyte membranes». *Curr. Surg.*, núm. 44, pàg. 292-294.
- HILL, G. L. (1994). «Impact of nutritional support of the surgical patient». *Clin. Nutr.*, núm. 13, pàg. 331-340. [Conferència Sir David Cuthbertson]
- HILL, G. L. [et al.] (1979). «Changes in body weight and body protein with intravenous nutrition». *JPEN*, núm. 3 (4), pàg. 215-218.
- HIRSCHBERG, Y. [et al.] (1990). «The effects of chronic fish oil feeding in rats on protein catabolism induced by recombinant mediators». *Metabolism*, núm. 39, pàg. 397-402.
- JATOI, A. [et al.] (1999). «The prognostic effect of increased resting energy expenditure prior to treatment for lung cancer». *Lung Cancer*, núm. 23, pàg. 153-158.
- KAWAMURA, I. [et al.] (1982). «Altered amino acid kinetics in rats with progressive tumor growth». *Cancer Res*, núm. 42(3), pàg. 824-9.
- KLEIN, S. (1990). «The myth of serum albumin as nutritional marker». *Gastroenterology*, núm. 99, pàg. 1845-1846.
- KLIDJIAN, A. M. [et al.] (1980). «Relation of antropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications». *Br. Med. J.*, núm. 281, pàg. 899-901.
- KNOX, L. [et al.] (1983). «Energy expenditure in malnourished cancer patients». *Ann. Surg.*, núm. 197, pàg. 152-162.
- KUDSK, K. A. [et al.] (1992). «Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity following blunt and penetrating abdominal trauma». *Ann. Surg.*, núm. 215, pàg. 503-511.
- LANGSTEIN, S. F. [et al.] (1991). «The roles of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha in an experimental rat model of cancer cachexia». *Cancer Res.*, núm. 51, pàg. 2302-2306.
- LAVIANO, A. [et al.] (1996). «Cracking the riddle of cancer anorexia». *Nutrition*, núm. 12, pàg. 706-710.
- (2000). «Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats». *J. Investig. Med.*, núm. 48, pàg. 40-48.
- LEGASPI, A. [et al.] (1987). «Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient». *Metabolism*, núm. 36 (10), pàg. 958-963.
- LESOURD, B.; L. MAZARI (1997). «Immune responses during recovery from protein-energy malnutrition». *Clin. Nutr.*, núm. 16 (supl.), pàg. 37-46.
- LINDMARK, L. (1984). «Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer». *Gastroenterology*, núm. 87, pàg. 402-408.
- LOPRINZI, C. L. [et al.] (1993). «Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate». *J. Clin. Oncol.*, núm. 11 (1), pàg. 152-154.
- LUNDHOLM, K. [et al.] (1982). «Efflux of 3 Methyl-histidine from the leg in cancer patients who experience weight loss». *Cancer Res.*, núm. 42, pàg. 4807-4811.
- MACFIE, J.; R. C. SMITH; G. L. HILL (1981). «Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition». *Gastroenterology*, núm. 80, pàg. 101-107.
- MAHONEY, S. M., S. A. BECK; M. J. TISDALE (1988). «Comparison of weight loss induced by recombinant tumor necrosis factor with that produced by a cachexia-inducing tumour». *Br. J. Cancer*, núm. 57 (4), pàg. 385-389.
- MANTOVANI, G. [et al.] (2000). «Results of a dose-intense phase 1 study of a combination chemotherapy regimen with cisplatin and epidoxurubicin including medroxyprogesterone acetate and recombinant interleukin-2 patients with inoperable primary lung cancer». *J. Immunother.*, núm. 23, pàg. 267-274.
- MEGUID, M. M. [et al.] (1992). «The early cancer anorexia paradigm: Changes in plasma free tryptophan and feeding indexes». *JPEN*, núm. 16, pàg. 565-595.
- MICHIE, H. R. [et al.] (1989). «Chronic TNF infusion causes anorexia but not accelerated nitrogen loss». *Ann. Surg.*, pàg. 19-24.

- MOLDAWER, L. [et al.] (1987). «Down regulation of interleukin 1 production by macrophages of sarcoma bearing mice». *J. Immunol.*, núm. 138, pàg. 4270-4274.
- (1988). «Regulation of food intake and hepatic protein synthesis by recombinant-derived cytokines». *Am. J. Physiol.*, núm. 254, pàg. G450-G456.
- (1988). «Anticachectin antibodies attenuate the carcass lipid depletion in mice lewis lung carcinoma». *Am. Coll. Surg.*, núm. 34, pàg. 429-431.
- MOLOTKOV, A.; M. SATOH; C. TOHYAMA (1998). «Tumor growth and food intake in interleukin-6 gene knock-out mice». *Cancer Lett.*, núm. 132, pàg. 187-192.
- MROSOVSKY, N. [et al.] (1989). «Anorexic effects of interleukin 1 in rat». *Am. J. Physiol.*, núm. 257 (26), pàg. R1315-R1321.
- MULLEN, J. L. (1994). «Hypermetabolism and advanced cancer». [Editorial], *Ann. Surg.*, núm. 219, pàg. 323-324.
- MULLEN, J. L.; G. P. BUZYBY; T. F. WALDMAN (1979). «Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment». *Surgical Forum*, núm. 3, pàg. 80-82.
- MULLIGAN, H. D. [et al.] (1992). «Weight loss in a murine cachexia model is not associated with the cytokines tumour necrosis factor-alpha or interleukin-6». *Cancer Lett.*, núm. 65, pàg. 239-43.
- NERI, B.; V. GAROSI; C. INTINI (1997). «Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient: a multicentric cooperative study». *Anticancer Drugs*, núm. 8, pàg. 459-465.
- NIXON, D. W. [et al.] (1980). «Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients». *Am. J. Med.*, núm. 68, pàg. 683-690.
- NORDENSTROM, J. (1995). «Metabolic complications of parenteral nutrition». A: PAYNE-JAMES, J.; G. GRIMBLE; D. SILK (ed.). *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. Londres: Edward Arnold, pàg. 334-342.
- NORTON, J. A. [et al.] (1981). «The influence of tumor-bearing on protein metabolism in the rat». *J. Surg. Res.*, pàg. 456-462.
- NORTON, J. A.; P. T. STEIN; M. F. BRENNAN (1981). «Whole body protein synthesis and turnover in normal man, and malnourished patients with and without known cancer». *Ann. Surg.*, núm. 194 (2), pàg. 123-128.
- Ogilvie, G. [et al.] (2000). «Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A double-blind, randomized placebo-controlled study». *Cancer*, núm. 88, pàg. 1916-1928.
- OKADA, S. [et al.] (1998). «Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer». *Jpn. J. Clin. Oncol.*, núm. 28 (1), pàg. 12-5.
- (2000). «Bactericidal Activity against coagulase-Negative Staphylococci Is impaired in Infants Receiving Long-Term parenteral Nutrition». *Ann. Surg.*, núm. 231, pàg. 276-281.
- OMURA, K. [et al.] (2000). «Small Amount of Low-Residue Diet Parenteral Nutrition Can Prevent Decreases in Intestinal Mucosal Integrity». *Ann. Surg.*, núm. 231, pàg. 112.
- PAIN, V.; D. RANDALL; P. GARLICK (1984). «Protein synthesis in liver and skeletal muscle of mice bearing an ascites tumor». *Cancer Res.*, núm. 44, pàg. 1054-1057.
- PHILIPS, A.; A. G. SHAPER; P. H. WHINCUP (1989). «Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes». *Lancet*, núm. 16, pàg. 1434-1436.
- PICHARD, C.; D. SLOSMAN; A. DULLOO (1993). «Muscle intracellular ions during malnutrition and refeeding». A: WILMORE, D.; Y. CARPENTIER (ed.). *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlín: Springer Verlag, pàg. 62-79.
- RADY, M.Y.; T. RYAN; N. J. STARR (1997). «Clinical characteristics of preoperative hypoalbuminemia predict outcome of cardiovascular surgery». *JPEN*, núm. 21 (2), pàg. 81-90.
- RAINEY-MCDONALD, C. G. [et al.] (1987). «Validity of a two-variable nutritional index for use in selecting candidates for nutritional support». *JPEN*, núm. 7, pàg. 15-20.
- REYNOLDS, J. V. [et al.] (1997). «Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?». *JPEN*, núm. 21, pàg. 196-201.
- SAKURAL, Y.; X. ZHANG; R. WOLFE (1993). «Short-term effects of tumor necrosis factor on energy and substrate metabolisms in dogs». *J. Clin. Invest.*, núm. 91, pàg. 2437-2445.
- SANDSTRÖM, R. [et al.] (1993). «The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study». *Ann. Surg.*, núm. 217, pàg. 185-195.
- SCHMALE, A. H. (1979). «Psychological aspects of anorexia». *Cancer*, núm. 43, pàg. 2087-2092.
- SEGURA, M. [et al.] (1996). «A clinical trial on the prevention of catheter-related sepsis using a new hub model». *Ann. Surg.*, núm. 223, pàg. 363-369.
- SHERRY, B. [et al.] (1989). «Anticachectin tumor necrosis factor alpha antibodies attenuate development of cachexia in tumor models». *FASEB*, núm. 3, pàg. 1956-1962.
- SIMONS, J. [et al.] (1998). «Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: a randomized, placebo-controlled trial». *Cancer*, núm. 82, pàg. 553-560.

- SITGES-SERRA, A. (1986). «Enfermedad y desnutrición». A: S. Eds (ed.). *Alimentación parenteral. Bases metabólicas y técnicas*. Barcelona: Salvat Editores, pàg. 1-5.
- (1999). *The meaning of hypoalbuminemia in the surgical patient*. Danone Chiar Monograph, I. Vol. 8. Bruxelles: Danone, pàg. 51-67.
- SITGES-SERRA, A. [et al.] (1990). «Nutritional issues in cancer patients». *Nutrition*, núm. 6, pàg. 171-173.
- SITGES-SERRA, A.; G. FRANCH-ARCAS (1998). «Fluid and sodium problems in perioperative feeding: what further studies need to be done?». *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, núm. 1, pàg. 9-14.
- SMITH, B.; M. KLUGER (1993). «Anti TNF antibodies normalized body temperature and enhanced food intake in tumor bearing rats». *Am. J. Physiol.*, núm. 265, pàg. R615-R619.
- SMITH, G.; P. ROBINSON; A. FLECK (1996). «Serum albumin distribution in early treated anorexia nervosa». *Nutrition*, núm. 12, pàg. 677-684.
- SMITH, R. C.; R. HARTMINK (1988). «Improvement of nutritional measures during preoperative parenteral nutrition in patients selected by the prognostic nutritional index: a randomized controlled trial». *JPEN*, núm. 12 (6), pàg. 587-591.
- SOUBA, W. W. (1997). «Nutritional Support». *N. Engl. J. Med.*, núm. 336, pàg. 41-48.
- STARKER, P. M. [et al.] (1983). «The response to TPN: A form of Nutritional Assessment». *Ann. Surg.*, núm. 198, pàg. 720-724.
- STARNES, H. F. [et al.] (1988). «Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man». *J. Clin. Invest.*, núm. 82, pàg. 1321-1325.
- STARNES, H. F.; R. S. WARREN; M. F. BRENNAN (1987). «Protein synthesis in hepatocytes isolated from patients with gastrointestinal malignancy». *J. Clin. Invest.*, núm. 80, pàg. 1384-1390.
- STOVROFF, M. C. [et al.] (1988). «Cachectin/Tumor necrosis factor: A possible Mediator of cancer cachexia». *Cancer Res.*, núm. 48, pàg. 4567-4572.
- STÜBER, F. [et al.] (1996). «A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influence plasma tumor necrosis factor α concentrations and outcome of patients with severe sepsis». *Crit. Care Med.*, núm. 24, pàg. 381-384.
- STUDLEY, H. O. (1936). «Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer». *J. Am. Med. Ass.*, núm. 106, pàg. 458-460.
- SVANBERG, E. [et al.] (2000). «Postprandial resynthesis of myofibrillar proteins is translationally rather than transcriptionally regulated in human skeletal muscle». *Nutrition*, núm. 16, pàg. 42-46.
- TAKAGI, K. [et al.] (2000). «Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy». *Nutrition*, núm. 16, pàg. 355-360.
- TCHAKMEDYAN, N. [et al.] (1987). «High-dose megestrol acetate. A possible treatment for cachexia». *JAMA*, núm. 257, pàg. 1195-1198.
- TCHAKMEDYAN, N. [et al.] (1992). «Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss». *Cancer*, núm. 69, pàg. 1268-1274.
- THE VETERANS AFFAIRS TOTAL PARENTERAL NUTRITION COOPERATIVE STUDY GROUP (1991). «Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients». *N. Engl. J. Med.*, núm. 325, pàg. 525-532.
- TISDALE, M. J. (1993). «Mechanism of lipid mobilization associated with cancer cachexia: interaction between the polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, and inhibitory guanine nucleotide-regulatory protein». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, núm. 48 (1), pàg. 105-109.
- TOMINAGA, T. [et al.] (1994). «Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer». *Eur. J. Cancer*, núm. 30A, pàg. 959-964.
- TORELLI, G. [et al.] (1999). «Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats». *Am. J. Physiol.*, núm. 277, pàg. R850-R855.
- TRACEY, K. J. [et al.] (1986). «Shock and tissue cachectin injury by recombinant human cachectin». *Science*, núm. 234, pàg. 470-474.
- (1988). «Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation». *J. Exp. Med.*, núm. 167 (3), pàg. 1211-27.
- (1990). «Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production». *J. Clin. Invest.*, núm. 86, pàg. 2014-2024.
- UEHARA, A. [et al.] (1989). «Anorexia induced by IL-1: involvement of corticotropin-releasing factor». *Am. J. Physiol.*, núm. 257, pàg. R613-617.
- VAN DEN BREKEL, S. [et al.] (1997). «The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma». *Br. J. Cancer*, núm. 76, pàg. 1630-1635.
- VAN DER POLL, T. [et al.] (1991). «Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans». *Am. J. Physiol.*, núm. 261(24), pàg. E457-E465.
- VARMA, M. [et al.] (1999). «Potential strategies for ameliorating early cancer anorexia». *J. Surg. Res.*, núm. 81, pàg. 69-76.
- VON MEYENFELD, M. [et al.] (1992). «Perioperative nutritional support: A randomised clinical trial». *Clin. Nutr.*, núm. 11, pàg. 180-186.
- WARNOLD, I.; K. LUNDHOLM; T. SCHERSTEN, 1978 «Energy balance and body composition in cancer patients». *Cancer Res.*, núm. 38, pàg. 1801-1807.
- WATERHOUSE, C.; N. JEANPRETRE; J. KEILSON (1979). «Glucconeogenesis from alanine in patients with pro-

- gressive malignant disease». *Cancer Res.*, núm. 39, pàg. 1968-1972.
- WIGMORE, S. J. [et al.] (1997). «Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6». *Clin. Sci.*, núm. 92 (2), pàg. 215-21.
- WINDSOR, J. A.; L. HILL (1988). «Weight loss with physiologic impairment: a basic indicator of surgical risk». *Ann. Surg.*, núm. 207, pàg. 290-296.