

CURSO 2018-2019

FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Impacto hematológico y nutricional de
un programa de prehabilitación multimodal en
pacientes intervenidos de cáncer colorrectal**

**Hematological and nutritional impact of a
multimodal prehabilitation program in patients
undergoing colorectal cancer**

**Memoria presentada por: Sergio Gil Clavero
Director: Javier Longás Valién**

Septiembre de 2019

ÍNDICE

	pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Programas de recuperación intensificada	3
1.2 Prehabilitación multimodal	4
1.2.1 Terapia de ejercicio físico	5
1.2.2 Terapia nutricional	6
1.2.3 Terapia cognitiva y <i>mindfulness</i>	9
1.3 Cáncer colorrectal	9
1.3.1 Epidemiología	9
1.3.2 Factores de riesgo y preventivos	11
1.3.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico	11
1.3.4 Tratamiento quirúrgico en el CCR	12
1.3.5 Complicaciones postoperatorias	12
A Dehiscencia de la anastomosis	13
B Infección de la herida quirúrgica	13
C Íleo paralítico	14
1.4 Sistema inmunitario y cáncer	14
1.4.1 Células del sistema inmune	14
A Neutrófilos	15
B Linfocitos	15
C Monocitos y macrófagos	16
D Eosinófilos	16
E Basófilos	16
1.4.2 Plaquetas	16
1.5 Marcadores inflamatorios	16
1.5.1 Parámetros hematológicos	17
A Índice neutrófilos/linfocitos	17
B Índice linfocitos/monocitos	18
C Índice plaquetas/linfocitos	18
D Índice glucosa/linfocitos	18
1.5.2 Parámetros nutricionales	19
A Índice de Control Nutricional	19
2. HIPÓTESIS	20

3. OBJETIVOS	21
4. MATERIAL Y MÉTODOS	22
4.1 Tipo de estudio	22
4.2 Selección de los pacientes	22
4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	22
4.2.2 Aspectos éticos	23
4.2.3 Consentimiento informado	23
4.3 Descripción de la intervención realizada	23
4.4 Descripción de las variables a estudio	24
4.4.1 Variables relativas al paciente	24
4.4.2 Variables relativas a la intervención quirúrgica	25
4.4.3 Seguimiento en la consulta de Prehabilitación	25
A Prueba de la marcha de los 6 minutos	25
B Parámetros hematológicos, bioquímicos y nutricionales	26
C Índices leucocitarios	26
D Índice CONUT	27
4.4.4 Variables relativas al postoperatorio	27
4.5 Análisis estadístico de los datos	28
4.5.1 Recogida y procesamiento de los datos	28
4.5.2 Análisis y test estadísticos	28
5. RESULTADOS	29
5.1 Análisis descriptivo	29
5.1.1 Grupo de intervención	29
5.1.2 Sexo	29
5.1.3 Edad	30
5.1.4 Peso	31
5.1.5 Altura	32
5.1.6 Índice de Masa Corporal	32
5.1.7 Tipo de abordaje	33
5.1.8 Procedimiento quirúrgico	34
5.1.9 Ingreso en UCI	34
5.1.10 Complicaciones postoperatorias	35
5.2 Análisis comparativo	37
5.2.1 Características basales	37
5.2.2 Prueba de la marcha de los 6 minutos	37
5.2.3 Días de estancia hospitalaria	38
5.2.4 Parámetros hematológicos	38
5.2.5 Índices leucocitarios	40
5.2.6 Parámetros bioquímicos y nutricionales	41
6. DISCUSIÓN	42
6.1 Terapia de prehabilitación multimodal	42
6.2 Capacidad funcional perioperatoria	43
6.3 Respuesta inmune a la agresión quirúrgica	43
6.4 Índices leucocitarios como marcadores pronósticos	44
6.5 Estado nutricional del paciente	45
6.6 Postoperatorio y estancia hospitalaria	46
6.7 Limitaciones del estudio	46

7. CONCLUSIONES	48
8. BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	54
Anexo 1 Dictamen favorable del CEICA	55
Anexo 2 Hoja de información a los pacientes	56
Anexo 3 Plantilla de recogida de datos clínicos	58

ÍNDICE DE TABLAS

	pág.
1 Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).	7
2 Cuestionario MUST de riesgo de desnutrición en la población general.	8
3 Escala HAD de ansiedad y depresión.	10
4 Parámetros y puntos de corte del índice CONUT.	19
5 Riesgo de desnutrición en función del índice CONUT.	19
6 Codificación empleada para las variables relativas al paciente.	24
7 Grados y puntos del corte del IMC.	24
8 Codificación empleada para la variable “abordaje quirúrgico”.	25
9 Codificación empleada para la variable “procedimiento quirúrgico”.	25
10 Parámetros hematológicos a estudio. Unidades de medida.	26
11 Parámetros bioquímicos y nutricionales a estudio. Unidades de medida.	26
12 Índice CONUT. Unidades y valores de referencia.	27
13 Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias.	27
14 Distribución de los pacientes de la muestra por grupo de intervención.	29
15 Distribución de los pacientes de la muestra por sexo y grupo de intervención.	30
16 Análisis descriptivo de la edad de los pacientes de la muestra.	30
17 Análisis descriptivo del peso de la muestra en función del sexo.	31
18 Análisis descriptivo de la altura de la muestra en función del sexo.	32
19 Distribución del IMC de la muestra en función del sexo.	32
20 Distribución del tipo de abordaje en los pacientes de la muestra.	33
21 Distribución del tipo de procedimiento quirúrgico en la muestra.	34
22 Distribución del ingreso en UCI en función del grupo de intervención.	35
23 Clasificación de Clavien-Dindo de complicaciones en función del grupo.	35
24 Características basales de ambos grupos de estudio.	37
25 Comparación de la PM6M en ambos grupos de estudio.	38
26 Comparación de los días de estancia hospitalaria en ambos grupos de estudio.	38
27 Comparación de los parámetros hematológicos en ambos grupos.	39
28 Comparación de los índices leucocitarios en ambos grupos.	40
29 Comparación de los incrementos en índices leucocitarios.	40
30 Comparación de los parámetros bioquímicos y nutricionales en ambos grupos.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
1 Etapas del circuito de la Unidad de Prehabilitación del HCU Lozano Blesa.	4
2 Etapas de la optimización preoperatoria del paciente.	5
3 Ejercicios respiratorios realizados en la Unidad de Prehabilitación.	6
4 Esquema de la secuencia adenoma-carcinoma en el CCR.	11
5 Terminología de varios tipos de resección en el CCR.	12
6 Clasificación de las infecciones del sitio quirúrgico.	13
7 Células del sistema inmune infiltradas en el microambiente tumoral.	14
8 Fórmula empleada para el cálculo del IMC.	24
9 Esquema de la prueba de la marcha de los 6 minutos.	25
10 Fórmulas empleadas en el cálculos de los índices NLR, LMR, PLR y GLR.	27
11 Distribución de los pacientes de la muestra por grupo de intervención.	29
12 Distribución de los pacientes de la muestra por sexo.	30
13 Distribución de los pacientes de la muestra agrupados por edad.	31
14 Histograma del peso de los pacientes de la muestra en función del sexo.	31
15 Histograma de la altura de los pacientes de la muestra en función del sexo.	32
16 Representación gráfica de la distribución del IMC por sexos.	33
17 Distribución del tipo de abordaje en los pacientes de la muestra.	33
18 Distribución del tipo de procedimiento quirúrgico realizado en la muestra.	34
19 Distribución del ingreso en UCI en función del grupo de intervención.	35
20 Distribución de las complicaciones postoperatorias en función del grupo.	36
21 Comparación de la PM6M en ambos grupos de estudio.	38
22 Evolución de los parámetros hematológicos en función del grupo a estudio.	39
23 Evolución de los índices leucocitarios en función del grupo de estudio.	41

RESUMEN

Introducción: La terapia prehabilitadora multimodal, basada en 3 pilares (ejercicio físico, terapia nutricional y terapias cognitivas), tiene como objetivo el reconocimiento del riesgo y las necesidades individuales de cada paciente, en vistas a optimizar su tratamiento antes, durante y después de una intervención quirúrgica. Por otro lado, se ha descrito que la inflamación crónica y el sistema inmunitario juegan un rol importante en el desarrollo y el pronóstico del cáncer. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es analizar el efecto de la prehabilitación multimodal como terapia inmunomoduladora, así como el uso de las poblaciones leucocitarias y de parámetros bioquímicos y nutricionales como marcadores pronósticos. **Material y métodos:** en este trabajo se ha realizado un estudio retrospectivo en 67 pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorrectal (35 prehabilitados frente a 32 controles). Se ha comparado la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos, la estancia hospitalaria y en UCI, la presencia de complicaciones postoperatorias, los índices NLR, LMR, PLR y GLR, así como el índice nutricional CONUT. Los datos fueron recogidos con el programa Microsoft Excel y posteriormente procesados y analizados con el programa IBM SPSS Statistics 22.0. **Resultados:** los pacientes prehabilitados presentan una mejor capacidad funcional a través de la prueba de los 6 minutos (580 frente a 531,43 metros en el test previo) y una menor estancia hospitalaria (7,89 frente a 11,66 días) respecto al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, han presentado menores índices NLR, PLR y GLR, así como un mayor índice LMR, respecto al grupo control. No se encontraron diferencias en los parámetros bioquímicos y nutricionales. **Conclusiones:** la terapia prehabilitadora trimodal mediante ejercicio físico, dieta y terapia cognitiva permite a los pacientes modular la respuesta de su sistema inmune frente a la agresión quirúrgica asociándose a menores días de ingreso y menores complicaciones postoperatorias mayores. No obstante, son necesarios estudios de mayor calidad y con mayor número de pacientes para confirmar los resultados de este estudio y aumentar la evidencia que respalde a la prehabilitación como intervención positiva previa a la cirugía.

Palabras clave: prehabilitación, cáncer colorrectal, poblaciones leucocitarias, NLR, LMR, PLR, GLR, índice CONUT.

ABSTRACT

Introduction: multimodal prehabilitation therapy, based on 3 pillars (physical exercise, nutritional therapy and cognitive therapies), aims to recognize the risk and individual needs of each patient, in order to optimize their treatment before, during and after a surgical intervention. On the other hand, it has been described that chronic inflammation and the immune system play an important role in the development and prognosis of cancer. Therefore, the objective of this work is to analyse the effect of multimodal prehabilitation as immunomodulatory therapy, as well as the use of the number of leukocytes and biochemical and nutritional parameters as prognostic markers. **Material and methods:** a retrospective study has been carried out in 67 patients undergoing colorectal cancer surgery (35 prehabilitated versus 32 controls). The distance covered in the 6 Minute Walk Test, hospital stay and, in the ICU, the presence of postoperative complications, the NLR, LMR, PLR and GLR ratios, as well as the nutritional index "CONUT" have been compared. The data was collected with the Microsoft Excel program and subsequently processed and analysed with the IBM SPSS Statistics 22.0 program. **Results:** the prehabilitated patients have a better functional capacity through the 6 Minute Walk Test (580 versus 531,43 meters in the previous test) and a shorter hospital stay (7,89 versus 11,66 days) compared to the control group, with statistically significant differences. They have also presented lower NLR, PLR and GLR ratios, as well as a higher LMR ratio, compared to the control group. No differences were found in the biochemical and nutritional parameters. **Conclusions:** trimodal prehabilitation therapy through physical exercise, diet and cognitive therapy allows patients to modulate the response of their immune system to surgical aggression by associating with shorter days of hospitalization and less serious postoperative complications. However, higher quality studies with a larger number of patients are necessary to confirm the results of this study and increase the evidence supporting prehabilitation as a positive intervention before surgery.

Keywords: prehabilitation, colorectal cancer, leukocyte populations, NLR, LMR, PLR, GLR, CONUT index.

INTRODUCCIÓN

1.1 PROGRAMAS DE RECUPERACIÓN INTENSIFICADA

Dentro de la anestesiología, uno de los campos que está cobrando mayor importancia, en un intento de mejorar los resultados postoperatorios, es la prehabilitación. Esta podría definirse como aquella “*intervención multidisciplinaria que tiene como objetivo utilizar el periodo preoperatorio para prevenir o atenuar el deterioro funcional del paciente relacionado con la cirugía y sus consecuencias*” [1].

Los programas de *fast-track surgery* o los programas de recuperación intensificada tras la cirugía, en inglés, *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)* tienen su origen en los trabajos publicados por Wilmore y Kehlet a principios del siglo XXI. Aunque inicialmente fueron diseñados para pacientes intervenidos de cirugía colorrectal, posteriormente se han ido implantando en otros procesos [2].

Estos programas cobran importancia al saber que, en condiciones normales, el 30% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor tienen complicaciones postoperatorias y hasta el 40% de ellos asocian una disminución de la capacidad funcional [3]. A los 2 meses de la intervención, únicamente el 30% de los pacientes ancianos han recuperado los niveles funcionales basales. A los 3 meses, hasta el 50% todavía muestran un cierto grado de discapacidad [4]. Por otro lado, en estos pacientes, las complicaciones que aparecen durante las primeras 4 semanas tras la intervención quirúrgica pueden disminuir la supervivencia a largo plazo [5].

La vía clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA), elaborada en el año 2014 y actualizada en 2018, surge con la finalidad de mejorar y estandarizar los programas ya existentes, así como facilitar su implantación [6]. Dicho documento da recomendaciones tanto para la optimización preoperatoria (evaluación del riesgo cardiológico y nutricional, optimización de la anemia...), como para el intraoperatorio (monitorización, fluidoterapia, analgesia...) y el postoperatorio (alimentación y movilización precoces, fisioterapia respiratoria...). Del mismo modo, también da recomendaciones sobre lo que no hacer como, por ejemplo, la utilización de sonda nasogástrica y drenajes de forma rutinaria, la colocación de catéter epidural en cirugía laparoscópica para la analgesia postoperatoria...

Debido a esto, la prehabilitación surge como una medida destinada a complementar los programas ya existentes para prevenir, detectar y tratar precozmente las potenciales complicaciones postoperatorias con el objetivo de reducir su incidencia y minimizar su impacto

en la población teniendo como pilar básico la participación activa del paciente en su optimización [7].

1.2 PREHABILITACIÓN MULTIMODAL

La prehabilitación es una parte importante del proceso de mejora del paciente. Mejorando la capacidad funcional previa, en especial en pacientes de alto riesgo, se disminuye el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y se aumenta el número de candidatos a cirugías con intención curativa. Por otro lado, para aprovechar al máximo sus beneficios, esta debe ser individualizada para cada paciente [4].

Uno de los primeros trabajos al respecto fue publicado en 2013. En él, Li et al. demostraron que el 81% de los pacientes a los que se le había aplicado una terapia prehabilitadora en cirugía oncológica de colon, mostraban a las 8 semanas una recuperación en los niveles de capacidad funcional en comparación con el grupo control, en los que solamente un 40% recuperaban los niveles previos [8].

Para poder llevar a cabo con éxito este programa es imprescindible contar con la estrecha colaboración de todos los especialistas que participan en el proceso (anestesistas, cirujanos, personal de enfermería, fisioterapeutas...), así como la participación activa del paciente y sus familiares (ver figura 1) [6].

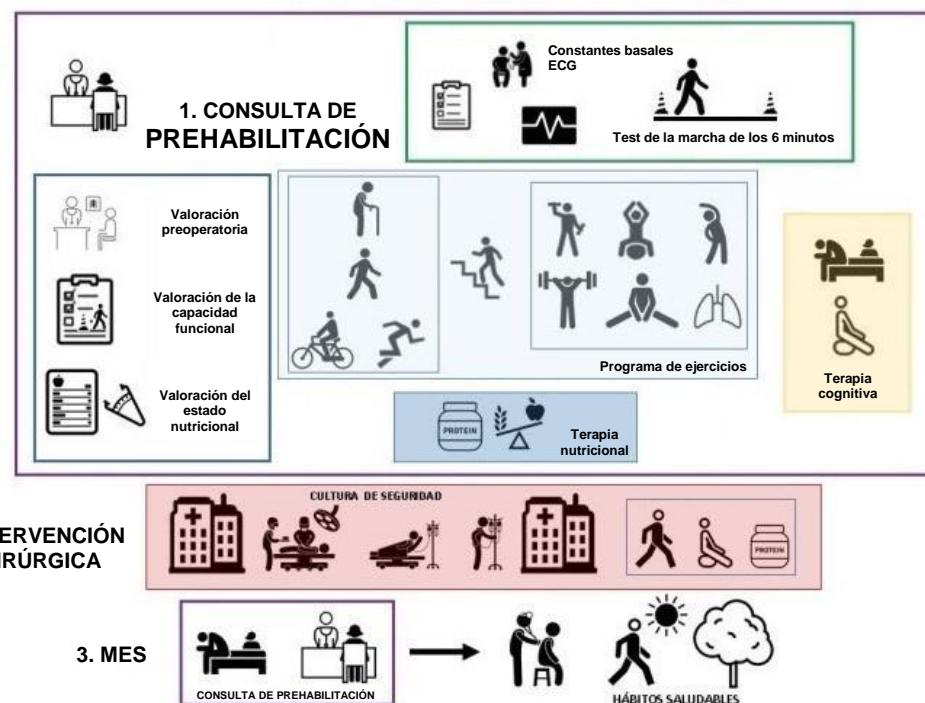


Figura 1. Etapas del circuito de la Unidad de Prehabilitación del HCU Lozano Blesa.

Dicha intervención comienza en el mismo momento del diagnóstico y pretende identificar las necesidades del paciente para tratarlas y optimizarlas antes, durante y después de la cirugía [6]. Por ello, en una primera aproximación, deberían llevarse a cabo 3 etapas en la consulta de prehabilitación (ver figura 2).

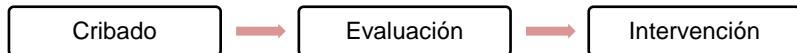


Figura 2. Etapas de la optimización preoperatoria del paciente [1].

El objetivo principal de la primera etapa es predecir la probabilidad de malos resultados tras la cirugía mediante el uso de test y pruebas funcionales. En segundo lugar, debería realizarse el examen detallado de las variables funcionales alteradas identificadas en la etapa previa. Por último, debería crearse un programa con intervenciones específicas y adaptadas al paciente [1,9].

Esta primera evaluación debe realizarse 4 semanas antes de la intervención quirúrgica, con el fin de poder optimizar correctamente al paciente. No obstante, dado el proceso oncológico subyacente, no siempre es posible [5]. La detección de comorbilidades debería incluir, entre otras, el riesgo cardiovascular, el estado nutricional y la presencia de anemia ferropénica que presentan muchos de estos pacientes al diagnóstico.

En resumen, la prehabilitación combina una serie de elementos que se inician en el momento de la indicación quirúrgica, tras el reconocimiento del riesgo y las necesidades individuales del paciente, en vistas a optimizar su tratamiento antes, durante y después de la cirugía.

Actualmente se sabe que los abordajes trimodales, en comparación con las terapias unimodales, obtienen mayores resultados en la mejoría de la capacidad funcional y una mayor adherencia tanto en el periodo preoperatorio como postoperatorio [4]. El abordaje trimodal se basa en 3 pilares fundamentales: ejercicio físico, terapia nutricional y terapias cognitivas para reducir la ansiedad que produce la intervención.

A modo de ejemplo, se sabe que un bajo estado físico y nutricional en el momento del diagnóstico se han identificado como factores asociados a una baja adherencia y respuesta a las terapias neoadyuvantes [4].

1.2.1 Terapia de ejercicio físico

El objetivo ideal de esta terapia sería conseguir, a través del ejercicio físico, una situación de estrés fisiológico que produzca una serie de respuestas adaptativas en el organismo, mejorando de este modo la capacidad para soportar el estrés que va a suponer la intervención quirúrgica. Para lograr estos resultados, tiene que ser un ejercicio *"planificado, estructurado y repetitivo, cuyo objetivo es la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física"* [1].

Los pacientes con una baja reserva funcional previa suelen presentar mayores comorbilidades y un mayor sedentarismo. Además, también es un factor predictor de mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, así como de discapacidad, riesgo de institucionalización y mortalidad tras la intervención. Por otro lado, un bajo estado físico del paciente tras el tratamiento, produce un retraso en el inicio de las terapias adyuvantes, lo que se asocia con tasas de mortalidad elevadas [4,7].

Por lo general, un adulto debería realizar 150 minutos de actividad física moderada a la semana o 75 minutos de actividad física intensa. Las actividades de fortalecimiento

muscular que involucren grupos musculares mayores deben realizarse al menos 2 días por semana [1].

La prueba *gold standard* para medir la capacidad aeróbica de una persona es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar [7]. No obstante, dada su complejidad, no es posible llevarla a cabo de forma sistemática. Debido a ello, se han desarrollado test y pruebas más sencillas que nos aporten resultados similares.

Una forma sencilla de valorar la capacidad funcional de un paciente es a partir de la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M). Esta consiste en medir la distancia recorrida por el paciente andando a máxima velocidad durante 6 minutos [10]. Distancias inferiores a 400 metros son indicadores de aumento de complicaciones postoperatorias independientemente del riesgo cardiovascular. Con los resultados obtenidos, se clasifica a los pacientes en grados de capacidad funcional, pautando un plan de ejercicios cuya intensidad se fija en base al grado obtenido.

Un plan de ejercicios óptimo tiene que incluir el entrenamiento de la resistencia aeróbica, ejercicios respiratorios, ejercicios de flexibilidad y ejercicios para entrenar la fuerza muscular. La finalidad de combinar todos ellos es que se consiguen mayores beneficios que al realizarlos individualmente, al producir un efecto sinérgico sobre la síntesis de proteínas tisulares y la capacidad aeróbica [1].

En cuanto a los ejercicios respiratorios, existe evidencia de que los ejercicios que implican respiraciones profundas son efectivos en la reducción de la morbilidad respiratoria perioperatoria (ver [figura 3](#)) [5].

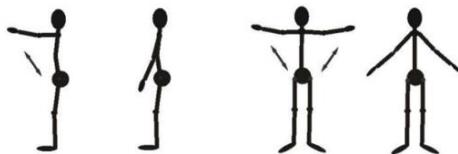


Figura 3. Ejercicios respiratorios realizados en la Unidad de Prehabilitación.

Realizar caminatas ligeras y ejercicios respiratorios a diario antes de la intervención tienen un efecto beneficioso en los resultados de la PM6M, tanto en el período preoperatorio como en el postoperatorio [4].

Del mismo modo, también existen test para valorar el nivel de actividad física como el Cuestionario Internacional de Actividad Física, en inglés, *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (ver [tabla 1](#)) [11]. En cuanto a la capacidad funcional, también son útiles el test DASI (*Duke Activity Status Index*) y la prueba de sentarse-levantarse de la silla 5 veces [7].

1.2.2 Terapia nutricional

Cualquier modelo de prehabilitación debería incluir necesariamente una terapia nutricional, con el objetivo de recuperar metabólicamente el gasto energético que causan los programas de ejercicio físico. Los suplementos proteicos immunonutricionales son ideales, al poseer una rápida digestión, ser ricos en aminoácidos esenciales y tener reconocidas propiedades antiinflamatorias.

1. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
- Días por semana (indique el número)	
- Ninguna actividad física intensa: Pase a la pregunta 3	
2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
- Horas por día (indique el número)	
- Minutos por día (indique el número)	
- No sabe/no está seguro	
3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
- Días por semana (indique el número)	
- Ninguna actividad física moderada: Pase a la pregunta 5	
4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
- Horas por día (indique el número)	
- Minutos por día (indique el número)	
- No sabe/no está seguro	
5. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
- Días por semana (indique el número)	
- Ninguna caminata: Pase a la pregunta 7	
6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
- Horas por día (indique el número)	
- Minutos por día (indique el número)	
- No sabe/no está seguro	
7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
- Horas por día (indique el número)	
- Minutos por día (indique el número)	
- No sabe/no está seguro	
Interpretación (suma de los 3 valores):	
1. Caminar: 3'3 MET x minutos x días por semana	
2. Actividad física moderada: 4 MET x minutos x días por semana	
3. Actividad física intensa: 8 MET x minutos x días por semana	
Niveles de actividad física:	
A. Bajo: aquellos no clasificados en las categorías B y C.	
B. Moderado: debe cumplir uno de los siguientes: ≥ 3 días de actividad física intensa al menos 20 min. Continuos al menos 1 día; ≥ 5 días de actividad física moderada o caminar al menos 30 min; ≥ 5 días de cualquier combinación de actividad física que alcance un registro de 600 METs-min/semana.	
C. Alto: debe cumplir uno de los siguientes: actividad física intensa ≥ 3 días acumulando al menos 1500 METs-min/semana; ≥ 7 días de cualquier combinación que alcance un registro de 3000 METs-min/semana.	

Tabla 1. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).

La desnutrición afecta a dos de cada tres pacientes con un proceso oncológico. Esta se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, una mayor estancia hospitalaria, baja tolerancia a terapias adyuvantes, mayor tasa de mortalidad y mayores costes sanitarios [4].

En el preoperatorio inmediato está indicado el aporte de complementos con maltodextrinas orales al 12,5% hasta 2 horas antes de la intervención. Estos no aumentan el volumen gástrico, evitando la resistencia a la insulina y disminuyendo las complicaciones postquirúrgicas [5].

Tanto el tumor como la intervención quirúrgica causan como respuesta una situación de inflamación sistémica que pueden producir resistencia a la insulina, así como alterar la tasa de gasto de energético, los patrones de secreción hormonal y la vía de lipólisis/proteólisis. La cirugía supone un importante estrés metabólico que promueve la pérdida de masa muscular, inestabilidad homeostásica y deterioro de la capacidad aeróbica [4]. Esto como consecuencia producirá en el paciente una falta de apetito, anorexia, pérdida de peso y pérdida de masa muscular, y podrían conducir a secuelas como la caquexia o la sarcopenia [1].

Existen múltiples métodos para valorar el riesgo de desnutrición, como el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso involuntaria. Entre los parámetros analíticos más habituales a determinar se incluyen la albúmina, prealbúmina y transferrina como medición indirecta de la masa proteica corporal, el número total de linfocitos para evaluar la capacidad de respuesta inmunitaria y el colesterol, por ser un marcador que predice la mortalidad en ancianos [1].

Además, existen test para valorar el estado nutricional como la Valoración Global Subjetiva, que clasifica a los pacientes en 3 grupos, el mini examen nutricional, en inglés, *Mini Nutritional Assessment* (MNA), que evalúa el riesgo de desnutrición en el anciano frágil, o el cuestionario MUST, para la población general (ver [tabla 2](#)). En pacientes hospitalizados el test recomendado sería el NRS2002.

Índice de Masa Corporal (IMC) kg/m ²	
> 20	0 puntos
18,5 a 20	1 punto
< 18,5	2 puntos
Pérdida de peso en los últimos 3-6 meses	
< 5%	0 puntos
5-10%	1 punto
> 10%	2 puntos
Enfermedad aguda y tiene o puede no tener un aporte nutricional adecuado más de 5 días	
Si	2 puntos
No	0 puntos
Interpretación (suma de los 3 apartados):	
1. Bajo riesgo: 0 puntos 2. Riesgo medio: 1 punto 3. Alto riesgo: 2 o más puntos	

Tabla 2. Cuestionario MUST de riesgo de desnutrición en la población general.

1.2.3 Terapia cognitiva y *mindfulness*

La ansiedad y la depresión son muy frecuentes en pacientes que han recibido el diagnóstico de cáncer. Se ha demostrado que están asociadas con bajos niveles de capacidad funcional, incumplimiento del tratamiento médico, disminución de la respuesta inmune y riesgo elevado de mortalidad. Además, la ansiedad limita la adherencia de los pacientes al ejercicio [4].

Por otro lado, se ha demostrado que tienen un impacto negativo en la cicatrización y el dolor postoperatorio, lo que conlleva hospitalizaciones prolongadas y mayor limitación funcional.

En personas con un alto grado de ansiedad, la información exhaustiva durante el periodo preoperatorio de todo el proceso se ha visto que puede mejorar la recuperación postoperatoria [5].

Existen escalas para valorar el grado de ansiedad y depresión, como la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) (ver [tabla 3](#)) [7].

Una de las posibles terapias a llevar a cabo es el *mindfulness*. En castellano podría definirse como “terapia de atención plena” y se basa en centrar toda la atención de la mente en el momento presente y en los estímulos que llegan a los sentidos sin juzgarlos y sin dejarse llevar por otros pensamientos, focalizando toda la atención en el momento actual.

Son ejercicios que el paciente puede realizar por su cuenta, lo que facilita la adherencia. Asimismo, requieren poco tiempo y pueden realizarse en cualquier momento y lugar, pudiendo realizarse varias veces al día.

Existen varios ejercicios, pero uno de los más recomendados es el de “1 minuto de atención plena”. Este consiste en central toda la atención en la respiración durante 60 segundos. Mientras se dejan los ojos abiertos, hay que respirar profundamente y tratar de inspirar por la nariz y espirar por la boca, centrándose en el sonido y el ritmo de la respiración. Hay que esforzarse en no pensar en nada más y devolver la atención al objetivo siempre que esto pase.

1.3. CÁNCER COLORRECTAL

1.3.1. Epidemiología:

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer digestivo más frecuente, el que con más frecuencia se diagnostica en la población general española y el tercero a nivel mundial [12]. Es el segundo en frecuencia en ambos sexos (superado en hombres por el de próstata y en mujeres por el de mama). Respecto a la mortalidad, ocupa el segundo lugar en ambos性, seguido del cáncer de pulmón.

En España, durante el año 2017 se detectaron 34331 casos en total, 13092 en población de 50 a 69 años. En Aragón, la incidencia fue de 384 nuevos casos detectados, con un total de 134 fallecidos [13].

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día	1. De vez en cuando 0. Nunca
D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:	0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes	2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada
A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:	3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso	1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso
D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:	0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos	2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto
A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día	1. De vez en cuando 0. Nunca
D.3. Me siento alegre:	3. Nunca 2. Muy pocas veces	1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día
A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:	0. Siempre 1. A menudo	2. Raras veces 3. Nunca
D.4. Me siento lento y/o torpe:	3. Gran parte del día 2. A menudo	1. A veces 0. Nunca
A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:	0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones	2. A menudo 3. Muy a menudo
D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:	3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo	1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:	3. Realmente mucho 2. Bastante	1. No mucho 0. Nunca
D.6. Espero las cosas con ilusión:	0. Como siempre 1. Algo menos que antes	2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:	3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia	1. Raramente 0. Nunca
D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:	0. A menudo 1. Algunas veces	2. Pocas veces 3. Casi nunca
Interpretación:	1. Subescala Ansiedad: sumar el resultado de las preguntas A (1-7). Puntuación de 0 a 21. 2. Subescala Depresión: sumar el resultado de las preguntas D (1-7). Puntuación de 0 a 21.	
Valoración (para cada una de las subescalas):	A. No caso: entre 0-7 puntos B. Probable caso: entre 8-10 puntos C. Caso: 11 o más puntos	

Tabla 3. Escala HAD de ansiedad y depresión.

1.3.2. Factores de riesgo y preventivos:

Además de factores demográficos como la edad avanzada y el sexo masculino, los siguientes factores de riesgo han sido identificados en varios estudios: historia familiar o previa de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, presencia de pólipos en colon y/o recto, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, alto consumo de carnes rojas y dietas ricas en grasas, un aporte insuficiente de fibra, obesidad y diabetes mellitus [14]. Por otro lado, se ha sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* y otros potenciales agentes infecciosos podrían asimismo estar asociados con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal.

Los factores preventivos incluyen la actividad física, la terapia con ácido acetilsalicílico y la exéresis precoz de lesiones precancerosas. Aunque no existe una fuerte evidencia al respecto, algunos datos sugieren un débil efecto protector de las dietas ricas en frutas, verduras, cereales integrales, productos lácteos, pescados y, posiblemente, la terapia con estatinas [14] [15].

Según un estudio realizado en gemelos, el 35% del riesgo de cáncer colorrectal podría atribuirse a factores hereditarios. Entre estos, encontramos algunos síndromes genéticos como los síndromes polipósicos (principalmente la poliposis adenomatosa familiar) o el síndrome de Lynch (no asociados a poliposis).

1.3.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico:

La evolución inicial del CCR suele ser insidiosa y, por lo tanto, su detección suele retrasarse en el tiempo. Las neoplasias del colon derecho se estudian por la aparición de cansancio y debilidad causada por la anemia ferropénica. Estos rara vez causan obstrucción. Por el contrario, aquellos de localización izquierda producen hemorragia oculta crónica, cambios en los hábitos intestinales o molestias en el cuadrante inferior izquierdo [16].

Entre las pruebas diagnósticas habituales en la práctica clínica diaria encontramos: test de sangre oculta en heces, la colonoscopia con toma de biopsias y los marcadores tumorales, fundamentalmente el antígeno carcinoembrionario, aunque también se emplea el CA19.9. Estos marcadores son útiles para el seguimiento clínico más que para el diagnóstico. Como pruebas para el estudio de extensión tumoral encontramos la TC toracoabdominal y, en el caso de cánceres de recto, la ecografía endorrectal y la resonancia magnética rectal [17].

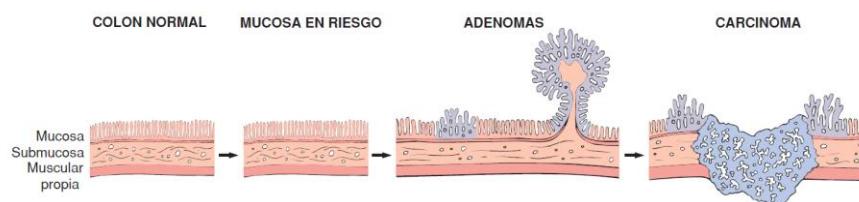


Figura 4. Esquema de la secuencia adenoma-carcinoma en el CCR [tomado de [16]].

Para la estadificación del CCR se emplean la clasificación de Astler y Coller, modificada a partir de la de Dukes y la clasificación TNM [17].

Los pólipos adenomatosos, además de ser los más frecuentes, guardan estrecha relación con el CCR. La secuencia adenoma-carcinoma es responsable de hasta el 80% de los tumores colorrectales esporádicos (ver figura 4). Los de mayor riesgo son, sobre todo, aquellos múltiples, de gran tamaño, vellosos y con displasia de alto grado. Además, su incidencia aumenta conforme lo hace la edad.

1.3.4. Tratamiento quirúrgico en el CCR:

El objetivo terapéutico en el CCR es extirpar el tumor primario junto con su aporte linfovascular. Si no es posible extirpar toda la neoplasia, debería considerarse un procedimiento paliativo [18]. El procedimiento quirúrgico depende de la localización del tumor primario, más que del estadio tumoral (ver figura 5).

El principal factor determinante de supervivencia en aquellos pacientes en los que es posible realizar una cirugía con intención curativa es la recurrencia tumoral, local y a distancia, que en conjunto oscila entre un 30 y un 40% [19].

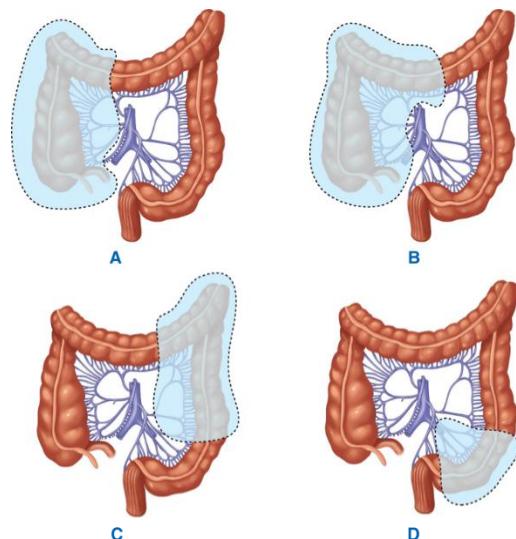


Figura 5. Terminología de varios tipos de resección en el CCR:

- A. Hemicolecctomía derecha; B. Hemicolecctomía derecha ampliada; C. Hemicolecctomía izquierda;
- D. Sigmoidectomía. [modificado de [18]].

En ocasiones, en función del estadio tumoral, es necesario complementar el tratamiento quirúrgico con terapias adyuvantes y/o neoadyuvantes como la quimioterapia o la radioterapia. Estas mejoran las posibilidades de curación y reducen las recidivas [17].

1.3.5. Complicaciones postoperatorias:

Son varias las complicaciones relacionadas con la cirugía que pueden aparecer tras la intervención y prolongar la estancia hospitalaria. Entre ellas, hay que destacar la dehiscencia de la anastomosis, la infección de la herida quirúrgica y el íleo paralítico. Se asocian a una mayor tasa de reintervención, de reingreso y a una menor supervivencia del paciente a largo plazo.

A. Dehiscencia de la anastomosis:

Es una de las complicaciones más importantes y graves. Podría definirse como la “*presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal o coloanal que lleva a la comunicación entre el compartimento intraluminal y extraluminal*” [20]. Su incidencia varía entre el 0,5 y el 30%. Asocia una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes.

Por otro lado, se ha descrito que esta complicación se asocia con una mayor recurrencia tumoral. En este sentido, se ha sugerido que la respuesta inflamatoria secundaria al proceso inactivaría la apoptosis, favoreciendo la proliferación de células tumorales implantadas y de metástasis ocultas [19].

En función de la gravedad puede no requerir ningún tratamiento (fuga radiológica), antibioterapia, drenajes percutáneos o reintervención quirúrgica. Estos últimos casos suelen conllevar retrasos en el alta hospitalaria.

B. Infección de la herida quirúrgica:

Según el estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España) del 2018 las infecciones nosocomiales más prevalentes fueron aquellas de la herida quirúrgica, representando aproximadamente un 21% [21].

En función de la profundidad y los tejidos afectados se clasifican en: infección superficial (afecta a piel y tejido subcutáneo), infección profunda (afecta a fascia y músculos) e infección de órganos o espacios (ver [figura 6](#)) [22].

Existen numerosos factores de riesgo. Entre ellos encontramos el correcto control glucémico de los pacientes diabéticos, alcoholismo, tabaquismo, niveles de albúmina preoperatoria <3.5 mg/dL y de bilirrubina total >1.0mg/dL, obesidad, inmunosupresión, correcta profilaxis antibiótica... [23].

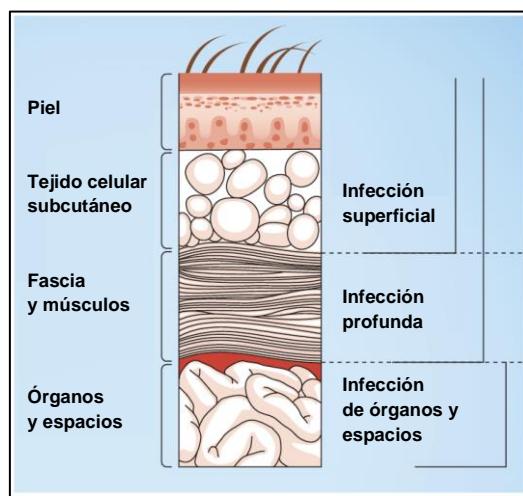


Figura 6. Clasificación de las infecciones del sitio quirúrgico [modificado de [22]].

C. Íleo paralítico:

El íleo paralítico postoperatorio se define como una “*disfunción, fundamentalmente de intestino delgado, tras el acto quirúrgico*”. Tiene una prevalencia del 5 al 30%. Algunos de los síntomas presentes son náuseas, vómitos, intolerancia oral y distensión abdominal. En la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente. No obstante, en los casos prolongados, el tratamiento principal es la colocación de una sonda nasogástrica, con controles radiográficos y corrección del balance hidroelectrolítico que haya podido afectarse [24,25].

1.4. SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER

Rudolf Virchow, en el año 1863, estableció una relación directa entre la inflamación crónica y el desarrollo de cáncer, al hallar la presencia de leucocitos infiltrando el tejido tumoral. A día de hoy, numerosos estudios han demostrado que dicha inflamación afecta tanto a las diferentes etapas del desarrollo como a la progresión del cáncer colorrectal [26]. En el cáncer, el resultado clínico puede verse influido no solo por las características histopatológicas del tumor en sí, sino también por la respuesta del huésped, incluida la respuesta inflamatoria.

No solo está involucrada en la inhibición de la respuesta inmune al suprimir la citotoxicidad de los linfocitos, sino también en la tolerancia del paciente al tratamiento citotóxico. Por otro lado, también promueve la neoangiogénesis tumoral, la invasión de los tejidos adyacentes y la progresión metastásica del tumor [26,27].

La inflamación contribuye a la formación de un "microambiente tumoral", secretando factores que estimulan la proliferación celular y la supervivencia, así como la angiogénesis, la invasión, la motilidad, y la producción de citoquinas. Por ejemplo, la interleucina 6 (IL-6) es una importante citoquina promotora de tumores, cuyo efecto se ejerce a través del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). Su concentración aumenta en el cáncer colorrectal y en otros tipos de cáncer, y se ha asociado con el estadio del tumor y un mal pronóstico [28].

1.4.1. Células del sistema inmune:

Dentro del microambiente del tejido tumoral podemos encontrarnos varios tipos celulares: macrófagos, granulocitos, células cebadas, células dendríticas, células *Natural Killer* y linfocitos T $\gamma\delta$ (ver figura 7). Estas células inflamatorias desempeñan un papel importante en el desarrollo del tumor [29,30].

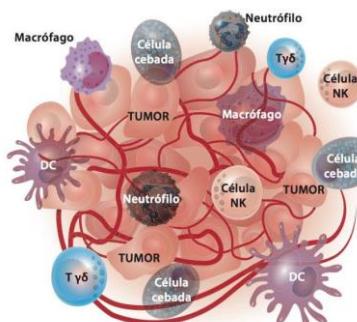


Figura 7. Células del sistema inmune infiltradas en el microambiente tumoral [tomado de [29]].

Además, la secreción de citoquinas y quimiocinas producidas tanto por las células tumorales como por las del sistema inmune que infiltran el tumor puede contribuir al desarrollo de metástasis [27].

A. Neutrófilos:

Son la población más abundante de leucocitos circulantes, así como el principal tipo celular en las reacciones inflamatorias. Tienen un diámetro de 12-15 μ m y su núcleo está segmentado en 3-5 lóbulos, motivo por el cual también se denominan leucocitos polimorfonucleares. Asimismo, su citoplasma contiene gránulos llenos de enzimas y sustancias microbicidas.

Su principal función es la fagocitosis, en especial de microorganismos opsonizados y productos de células necrosadas para ser destruidos en los fagosomas [31]. Por otro lado, tienen la capacidad de promover el desarrollo de tumores, debido a su efecto sobre la angiogénesis [26].

Se cree que los neutrófilos producen varias citoquinas y factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular circulante (VEGF), que participan en varias etapas del desarrollo tumoral. Además, un alto nivel de infiltración se asocia con una peor supervivencia [30]. Templeton et al. han relacionado los recuentos elevados de neutrófilos en sangre periférica con un mayor riesgo de metástasis [27].

El aumento de sus niveles podría ser consecuencia de los componentes inflamatorios asociados con el cáncer, como la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) [27]. Asimismo, la neutrofilia puede acelerar el desarrollo del tumor y aumentar las citocinas plasmáticas IL-6 y TNF- α .

Los neutrófilos son capaces de suprimir la respuesta inmune antitumoral, participar en la cascada metastásica, son efectores de angiogénesis, promueve la fuga de células tumorales en la circulación... De este modo, ayudan a redirigir la respuesta inflamatoria a una dirección promotora de tumores [27].

B. Linfocitos:

Los linfocitos tienen potentes cualidades antitumorales y desempeñan un papel importante en la vigilancia inmunológica del cáncer. Debido a ello, se cree que una disminución en sus niveles se correlaciona con un pronóstico desfavorable en pacientes con cáncer [26]. Esto se traduce en una respuesta inmunológica insuficiente, y como consecuencia, una menor supervivencia en múltiples cánceres [12,30].

Por otro lado, los linfocitos son responsables de la vigilancia inmune que produce la eliminación de las células cancerosas. La disfunción de los linfocitos T puede provocar el escape inmune de células tumorales. Por otro lado, la respuesta antitumoral dependiente de linfocitos puede inhibirse por el reclutamiento de células inflamatorias [28].

Los linfocitos tienen un papel crítico en la inmunidad al desencadenar respuestas inmunes antitumorales. El recuento de linfocitos refleja el grado de respuesta del sistema inmunitario del huésped [12].

C. Monocitos y macrófagos:

Los monocitos también están involucrados en la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis. Por otro lado, los macrófagos asociados a tumores, que se desarrollarían a partir de los monocitos circulantes, pueden acelerar la angiogénesis, la invasión, la migración y el crecimiento tumoral. Por lo tanto, un recuento alto de monocitos en sangre periférica reflejaría una carga tumoral elevada [12].

Se ha informado que los monocitos, que se diferencian en macrófagos tisulares y células dendríticas, secretan varias citoquinas proinflamatorias y promueven la carcinogénesis, la angiogénesis y las metástasis a distancia. Como consecuencia, un alto recuento de monocitos se asocia con una supervivencia corta [30].

D. Eosinófilos:

Estas células poseen gránulos citoplasmáticos con mediadores inflamatorios y antimicrobianos que se liberan tras su activación. Derivan de la médula ósea y circulan por la sangre, desde donde son reclutados hacia los tejidos. Algunos están presentes en tejido respiratorio, digestivo y genitourinario, pero en el marco de una situación de inflamación su número puede aumentar [31]. En 2011, Prizment et al. describieron una relación inversa entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y la incidencia de CCR [32].

E. Basófilos:

Estas células constituyen menos del 1% de los leucocitos presentes en sangre periférica. Aunque no es habitual su presencia en tejidos, pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias [31].

1.4.2. Plaquetas:

Las plaquetas median el crecimiento, diseminación y angiogénesis de las células tumorales. Al activarse, pueden interactuar a través de señales paracrinas o el contacto directo, promoviendo así su crecimiento y la supervivencia [30]. Por otro lado, unos niveles altos antes del tratamiento quimioradioterápico serían un factor predictivo independiente de menor supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto [28].

Rachidi et al., en un estudio realizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, concluyeron que un alto recuento de plaquetas se asociaba con un mal pronóstico, mientras que el tratamiento con agentes antiplaquetarios se asociaba con un mejor pronóstico [30].

1.5. MARCADORES INFLAMATORIOS

Existen varias escalas, como la puntuación pronóstica de Glasgow (GPS) y el Índice Pronóstico Nutricional (IPN), que utilizan marcadores inflamatorios circulantes para predecir los resultados en el cáncer [33,34]. Asimismo, también existen otros marcadores como la albúmina sérica y la proteína C reactiva (PCR) que son factores pronósticos de supervivencia en el cáncer colorrectal [28].

Varios marcadores como las interleucinas IL-6 y IL-1b, el TNF- α , la trombomodulina, la E-selectina, el VEGF y la homocisteína también se consideran indicadores de inflamación activa. Sin embargo, su falta de disponibilidad y coste limitan su uso rutinario en la práctica clínica habitual [26,35].

En 2013, Toiyama et al. observaron que el aumento de los niveles de PCR fue un factor de pronóstico adverso para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en 84 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado [28].

1.5.1. Parámetros hematológicos:

Los índices leucocitarios, entre los que encontramos la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y la proporción de linfocitos a monocitos (LMR) han sido utilizados para evaluar la respuesta inflamatoria y como predictores útiles de pronóstico para varios tipos de cánceres, incluido el CCR [30]. Independientemente del cáncer, un NLR alto, un PLR alto y un LMR bajo se asocian con un aumento de las tasas de mortalidad y recurrencia [30,35].

En un estudio de 2017, Navarro et al. describieron que los pacientes con CCR presentaron, con respecto al grupo control, niveles superiores de plaquetas, fibrinógeno, leucocitos totales, neutrófilos, índice NLR e índice PLR. Por otro lado, se encontraron niveles inferiores de hemoglobina, hematocrito y eosinófilos [36].

A. Índice neutrófilos/linfocitos:

Existen varias publicaciones que citan el papel del índice NLR como un valioso predictor de complicaciones postoperatorias, de recurrencia y de supervivencia a largo plazo en diferentes tipos de cáncer, incluidos los tumores malignos del colon, los ovarios, el urotelio, el páncreas y los riñones. Además, también parece ser pronóstica en otras afecciones no relacionadas con el cáncer, como pancreatitis aguda o eventos cardíacos [37–40].

Entre sus ventajas encontramos que es simple de calcular, barato y ampliamente disponible. Sin embargo, uno de sus inconvenientes es la no existencia, a día de hoy, de un punto de corte estandarizado. Se calcula a partir del cociente entre el número de neutrófilos absolutos y el número de linfocitos absolutos.

Además, es un parámetro de baja especificidad, ya que un valor elevado podría deberse a muchas enfermedades y condiciones concurrentes, como infecciones y fármacos que esté tomando el paciente [28].

En una revisión sistemática que examinaba su utilidad en el CCR resecable con o sin metástasis hepáticas, valores preoperatorios elevados se asociaban con una peor supervivencia a largo plazo en ambos grupos [26].

El valor del NLR también se puede usar como un factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Sato et al., en un estudio realizado en pacientes con cáncer esofágico demostró que valores superiores a 2,2 se correlacionaban de forma independiente con una respuesta deficiente al tratamiento [27].

En conclusión, un aumento en su valor estaría asociado con una menor supervivencia general y una disminución en el tiempo de recurrencia de la enfermedad [26].

B. Índice linfocitos/monocitos:

Al igual que con el índice anterior, podría considerarse un factor pronóstico en varios tipos de cáncer. También es simple de calcular, barato y está ampliamente disponible. Sin embargo, tampoco existe un punto de corte estandarizado. El índice LMR se calcula a partir del cociente entre el número de linfocitos absolutos y el número de monocitos absolutos.

Un recuento alto de monocitos o un recuento bajo de linfocitos se han demostrado como un efecto adverso pronóstico en varios trastornos. Entre ellos, encontramos el síndrome metabólico, síndromes coronarios agudos, disfunción renal, tiroidea o hepática, infecciones, enfermedades inflamatorias y algunos fármacos [35].

Por lo comentado anteriormente, el LMR refleja tanto el estado inmune del huésped (mediante los niveles de linfocitos) como el grado de progresión del tumor (a partir de los niveles de monocitos). El bajo recuento de linfocitos y el alto recuento de monocitos refleja, por lo tanto, una inmunidad antitumoral insuficiente y una alta carga tumoral [12].

C. Índice plaquetas/linfocitos:

Como los dos índices anteriores, es sencillo de calcular, barato y está ampliamente disponible. Del mismo modo, tampoco existe un punto de corte estandarizado. El índice PLR se calcula a partir del cociente entre el número de plaquetas y el número de linfocitos absolutos.

En pacientes oncológicos es frecuente encontrar cierto grado de trombocitosis, lo que estaría asociado a una menor supervivencia. Las plaquetas, en este contexto, pueden liberar factores de crecimiento que facilitan el crecimiento y diseminación de las células tumorales [41,42].

En un metaanálisis realizado por Guo et al. en 2017, observaron que un índice PLR preoperatorio elevado se asociaba con una peor supervivencia global, así como una menor supervivencia libre de enfermedad [42].

D. Índice glucosa/linfocitos:

En 1956, Warburg describió por primera vez el papel de la glucosa en las células tumorales. Estas tienen una mayor actividad glucolítica, provocando un aumento en la absorción de glucosa [43].

El índice glucosa-linfocitos (GLR) se calcula a partir del cociente entre el valor de la glucemia y el número de linfocitos absolutos. Este índice se ha descrito recientemente, y su papel pronóstico todavía no está claramente definido en varios tipos de cánceres, entre ellos el CCR.

No obstante, en un estudio realizado por Siddiqui et al. en 2008 ya comenzaba a relacionar el pobre control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus con una

mayor agresividad tumoral y un mayor estadio tumoral en el CCR, así como una peor supervivencia global a los 5 años [44].

En un estudio retrospectivo realizado por Navarro et al. en 2019, asocian los niveles preoperatorios del índice GLR como un factor predictivo independiente de menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer vesical [43].

1.5.2. Parámetros nutricionales:

La malnutrición se asocia a un pronóstico desfavorable en pacientes con enfermedades crónicas, como son los pacientes con procesos oncológicos. Como se ha comentado previamente, existen diferentes herramientas para valorar el estado nutricional de los pacientes. Una de las escalas más recientes descritas es el Índice de Control Nutricional (CONUT).

A. Índice de Control Nutricional:

Entre sus ventajas encontramos que es de cálculo sencillo, barato de obtener y ampliamente disponible en cualquier medio. Este se calcula a partir de dos parámetros bioquímicos (albúmina y colesterol total) y la cifra de linfocitos totales [45].

En las [tablas 4](#) y [5](#) se pueden observar respectivamente los valores y puntos de corte del índice CONUT así como el riesgo de desnutrición en función de la puntuación obtenida.

Parámetros	Puntos de corte (puntuación)			
Albúmina	> 3,5 (0)	3 - 3,49 (2)	2,5 - 2,9 (4)	< 2,5 (6)
Colesterol total	> 1600 (0)	1200 - 1599 (1)	800 - 1200 (2)	< 800 (3)
Linfocitos	> 180 (0)	140 - 180 (1)	100 - 139 (2)	< 100 (3)

Tabla 4. Parámetros y puntos de corte del índice CONUT [modificado de [45]].

Riesgo de desnutrición	Puntos de corte
Sin riesgo	0 - 1
Leve	2 - 4
Moderado	5 - 8
Grave	9 o más

Tabla 5. Riesgo de desnutrición en función del índice CONUT [modificado de [45]].

HIPÓTESIS

La hipótesis planteada en este trabajo ha sido que la terapia de prehabilitación multimodal proporcionará una mayor capacidad funcional perioperatoria en el paciente intervenido de cáncer colorrectal, así como una mejoría en los parámetros hematológicos, como los índices leucocitarios NLR, LMR, PLR y GLR; y nutricionales, como el índice CONUT. Todo esto tendrá como consecuencia una mayor tolerancia al acto quirúrgico, una menor incidencia de complicaciones postoperatorias y favorecerá una recuperación precoz con una menor estancia hospitalaria.

OBJETIVOS

Por todo lo comentado previamente, el objetivo principal y los secundarios que se plantean en este trabajo son:

- Objetivo principal:

1. **Comprobar si existe una mejoría en los valores de los índices leucocitarios (NLR, LMR, PLR y GLR) y el índice CONUT de los pacientes intervenidos de cirugía oncológica colorrectal que han seguido un programa de prehabilitación multimodal.**

- Objetivos secundarios:

2. **Comprobar la mejoría de la capacidad funcional perioperatoria del grupo prehabitado respecto al grupo control mediante la prueba de la marcha de los 6 minutos.**
3. **Comprobar la reducción de los días de ingreso hospitalario en el grupo prehabitado respecto al grupo control.**
4. **Comprobar la reducción del número de complicaciones postoperatorias en el grupo prehabitado respecto al grupo control.**

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo analítico observacional retrospectivo. Para ello, se ha tomado como muestra de estudio a todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal que fueron atendidos en la Consulta de Prehabilitación del Hospital Clínico Universitario (HCU) "Lozano Blesa" de Zaragoza. Como periodo de tiempo se ha seleccionado el intervalo entre los meses de octubre de 2014 hasta diciembre de 2015, en el que se atendieron a un total de 67 pacientes.

4.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

En una primera etapa, se ha realizado una base de datos (código de identificación, sexo, fecha de nacimiento, fecha de las 3 consultas de prehabilitación, fecha de la intervención quirúrgica) con todos los pacientes atendidos en la consulta, comprendiendo el periodo de tiempo desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2015.

A partir de esa base de datos, se han recogido todas las variables a estudio de los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión mencionados en el punto 4.2.1. Como grupo control se han seleccionado a los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal en ese mismo periodo de tiempo pero que no realizaron el programa de prehabilitación multimodal, bien por falta de tiempo o por negativa propia.

4.2.1 Criterios de inclusión y de exclusión

Como criterios de inclusión se han seleccionado los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que hayan recibido el diagnóstico de cáncer colorrectal.
- Pacientes a los que se les ha realizado una intervención quirúrgica.
- Pacientes que han realizado un seguimiento en las consultas de prehabilitación.

Como criterios de exclusión se han seleccionado los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que hayan recibido el diagnóstico de otro tipo de cáncer.
- Pacientes que no se les haya realizado finalmente una intervención quirúrgica.
- Pacientes que no han completado el seguimiento en la consulta.

4.2.2 Aspectos éticos

Las variables se han recogido a partir de las historias clínicas del HCU Lozano Blesa. Para respetar la confidencialidad de los pacientes, los datos se han codificado, de forma que no se han incluido posibles datos identificativos en la base de datos. Cada paciente se ha identificado por el código siguiente: [CCR - (nº de orden)]. Por ejemplo, el primer paciente incluido ha sido *CCR-001*.

Por otro lado, este estudio ha sido aceptado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), con el número de referencia PI19-212 (ver [anexo 1](#)).

4.2.3 Consentimiento informado

Dadas las características del estudio, no se ha considerado necesaria la elaboración de un documento de información al paciente o de consentimiento informado, al trabajar con datos clínicos de muestras históricas. Siendo esta una de las excepciones consideradas por el CEICA.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN REALIZADA

En el momento del diagnóstico, todos los pacientes fueron remitidos desde la consulta de cirugía general a las consultas de prehabilitación anestésica del HCU Lozano Blesa. En dicha consulta se les realizó una valoración preoperatoria normal, valorando los riesgos para la cirugía y otorgando un valor de la escala ASA.

Una vez realizado esto, y previa información al paciente, se les ha realizado una prehabilitación trimodal, que incluye evaluación y actuaciones tanto en la capacidad funcional del paciente, como su situación nutricional, como en la esfera emocional.

En el [anexo 2](#) se puede observar la hoja con las indicaciones a llevar a cabo que se da a los pacientes en la consulta.

Para evaluar la capacidad funcional de los pacientes se les realiza la PM6M. Que se repite en una consulta previa a la intervención quirúrgica y al mes. Una vez realizado el test inicial, que servirá como referencia basal, se le dan al paciente instrucciones que debe seguir durante todo el tiempo previo a la intervención quirúrgica.

Para la terapia nutricional se les pautó una dieta rica en proteínas y suplementos en forma de batidos hiperproteicos e hipercalóricos diseñados especialmente para el paciente quirúrgico. Estos tuvieron que tomarlos los 5 días previos a la intervención y los 5 días posteriores. Dichos batidos permiten una reducción de la inflamación y han demostrado reducir la incidencia de infecciones y la estancia hospitalaria post-quirúrgica.

Para la terapia cognitiva, se utilizó el cuestionario HAD de Ansiedad y Depresión. Es una escala autoadministrada diseñada para la evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión en consultas externas hospitalarias de servicios diferentes a la psiquiatría. Este cuestionario se les realizó a los pacientes en las 3 consultas. Como terapia, se optó por realizar *mindfulness* que, como se ha comentado previamente, son ejercicios sencillos y que requieren poco tiempo, lo que facilita la adherencia terapéutica.

4.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO

A continuación, se describen las variables seleccionadas para la realización de este estudio. En el [anexo 3](#) se puede ver la hoja de datos clínicos empleada para la recogida de las variables en este trabajo.

4.4.1. Variables relativas al paciente

En este apartado, se han recogido los siguientes datos: grupo de estudio, sexo, clasificación ASA, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), fecha de nacimiento y edad en el momento de la intervención quirúrgica (ver [tabla 6](#)). Esto último se ha calculado a partir de la diferencia entre la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de nacimiento.

GRUPO DE INTERVENCIÓN		SEXO	
Valor	Codificación de la variable	Valor	Codificación de la variable
1	Prehabilitación	1	Hombre
2	Control	2	Mujer

Tabla 6. Codificación empleada para las variables relativas al paciente.

Las unidades de medida para el peso y la altura serán los kilogramos (kg) y los metros (m) respectivamente. El IMC o índice de Quetelet se calculará a partir del peso y la talla del paciente. Para ello, se empleará esta fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 (\text{m})}$$

Figura 8. Fórmula empleada para el cálculo del IMC.

Una vez obtenido el valor del IMC del paciente, se clasificará por grupos, como puede verse en la [tabla 7](#).

IMC (kg/m^2)	Clasificación	Valor
< 18,50	Bajo peso	1
18,50 - 24,99	Peso normal	2
25,00 - 29,99	Sobrepeso	3
30,00 - 34,99	Obesidad grado 1	4
35,00 - 39,99	Obesidad grado 2	5
$\geq 40,00$	Obesidad mórbida o grado 3	6

Tabla 7. Grados y puntos de corte del IMC.

4.4.2. Variables relativas a la intervención quirúrgica

En este apartado, se han recogido los siguientes datos: fecha de la intervención quirúrgica, fecha del ingreso y alta hospitalarios, días de estancia hospitalaria, tipo de abordaje quirúrgico y procedimiento quirúrgico (ver [tablas 8 y 9](#)). Los días de estancia hospitalaria se calcularán a partir de la diferencia entre la fecha de alta y la de ingreso hospitalarios.

Valor	Codificación de la variable
1	Cirugía abierta
2	Cirugía laparoscópica

Tabla 8. Codificación empleada para la variable “abordaje quirúrgico”.

Valor	Codificación de la variable	Valor	Codificación de la variable
1	Hemicolectomía derecha	6	Resección anterior baja
2	Hemicolectomía derecha ampliada	7	Resección anterior ultrabajo
3	Hemicolectomía izquierda	8	Amputación abdominoperineal
4	Sigmoidectomía	9	Colectomía total
5	Resección anterior	10	Colectomía subtotal

Tabla 9. Codificación empleada para la variable “procedimiento quirúrgico”.

4.4.3. Seguimiento en la consulta de Prehabilitación

A. Prueba de la marcha de los 6 minutos

Esta prueba se basa en hacer caminar. Esta consiste en medir la distancia recorrida por el paciente andando a máxima velocidad durante 6 minutos. El paciente durante toda la prueba ha estado monitorizado con un pulsioxímetro para valorar su frecuencia cardíaca (FC) y su saturación de oxígeno (spO2). Esta prueba se le ha realizado al paciente en 3 ocasiones, una por cada consulta de prehabilitación (basal, previa a la intervención quirúrgica y al mes).

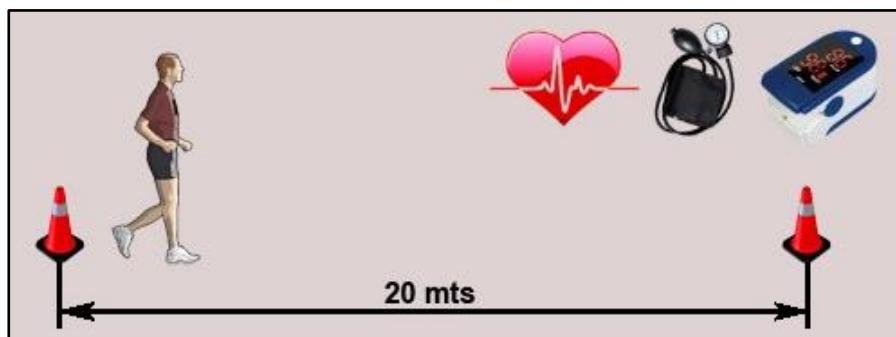


Figura 9. Esquema de la prueba de la marcha de los 6 minutos.

Previamente a su realización, en condiciones basales, se han medido la FC, la SpO₂, la TAS, la TAD, así como el grado de disnea y la fatiga de extremidades inferiores según la escala de Borg. Una vez iniciada la prueba, se ha anotado en la hoja de registro cada vuelta realizada, así como la FC y la SpO₂ en cada minuto. Una vez finalizada la prueba se registran los mismos datos tomados al inicio (ver figura 9).

B. Parámetros hematológicos, bioquímicos y nutricionales

En este apartado, se han recogido los siguientes datos: niveles de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, glucosa, albúmina y colesterol total (ver tablas 10 y 11). Se han obtenido valores en 3 etapas diferentes: basal, 72 horas postoperatorias y al mes de la intervención.

Parámetros hematológicos	Unidad
Hemoglobina	g/dL
Leucocitos totales	mil/mm ³
Neutrófilos	mil/mm ³
Linfocitos	mil/mm ³
Monocitos	mil/mm ³
Plaquetas	mil/mm ³

Tabla 10. Parámetros hematológicos a estudio. Unidades de medida.

Parámetros bioquímicos y nutricionales	Unidad
Glucosa	mg/dL
Albúmina	mg/dL
Colesterol total	mg/dL

Tabla 11. Parámetros bioquímicos y nutricionales a estudio. Unidades de medida.

C. Índices leucocitarios

Se han calculado los índices leucocitarios NLR, LMR, PLR y GLR. Se han obtenido valores en 3 etapas diferentes: basal, 72 horas postoperatorias y al mes de la intervención.

El índice NLR se ha calculado a partir del cociente entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos. El índice LMR se ha calculado a partir del cociente entre los valores absolutos de linfocitos y monocitos. El índice PLR se ha calculado a partir del cociente entre las plaquetas y el valor absoluto de linfocitos. El índice GLR se ha calculado a partir del cociente entre la glucemia y el valor absoluto de linfocitos (ver figura 10).

$$NLR = \frac{\text{neutrófilos (mil/mm}^3\text{)}}{\text{linfocitos (mil/mm}^3\text{)}}$$

$$LMR = \frac{\text{linfocitos (mil/mm}^3\text{)}}{\text{monocitos (mil/mm}^3\text{)}}$$

$$PLR = \frac{\text{plaquetas (mil/mm}^3\text{)}}{\text{linfocitos (mil/mm}^3\text{)}}$$

$$GLR = \frac{\text{glucosa (mg/dL)}}{\text{linfocitos (mil/mm}^3\text{)}}$$

Figura 10. Fórmulas empleadas en el cálculo de los índices NLR, LMR, PLR y GLR.

D. Índice CONUT

Se han obtenido valores en 3 etapas diferentes: basal, 72 horas postoperatorias y al mes de la intervención. Se ha calculado a partir de los parámetros albúmina, linfocitos y colesterol total, asignándole a cada valor una puntuación (ver [tabla 12](#)).

Parámetros	Niveles (puntuación)			
	≥ 3.50 (0)	3.00 - 3.49 (2)	2.50 - 2.99 (4)	< 2.50 (6)
Albúmina (mg/dL)	≥ 3.50 (0)	3.00 - 3.49 (2)	2.50 - 2.99 (4)	< 2.50 (6)
Linfocitos (mil/mm ³)	≥ 1600 (0)	1200 - 1599 (1)	800 - 1199 (2)	< 800 (3)
Colesterol total (mg/dL)	≥ 180 (0)	140 - 179 (1)	100 - 139 (2)	< 100 (3)

Tabla 12. Índice CONUT. Unidades y valores de referencia. Modificado de [45].

4.4.4. Variables relativas al postoperatorio

En este apartado, se han recogido los siguientes datos: necesidad de estancia en UCI y presencia de complicaciones tras la cirugía y necesidad de reintervención quirúrgica. En caso de haber precisado ingreso en UCI se recogerán además la fecha de ingreso y la fecha del alta. A partir de ahí, se calcularán los días de estancia en la UCI mediante la diferencia entre ambas fechas.

Para la codificación de las complicaciones postoperatorias se utilizará la clasificación de Clavien-Dindo (ver [tabla 13](#)).

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del postoperatorio que no requiera intervención quirúrgica/endoscópica Soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos...
II	Fármacos diferentes a los previos. Uso de transfusiones sanguíneas, nutrición parenteral...
III	Se requiere intervención quirúrgica/endoscópica con o sin anestesia general.
IV	Complicaciones que amenacen la vida del paciente. Cuidados en UCI. Disfunción orgánica.
V	Muerte del paciente.

Tabla 13 Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias (modificado de [46]).

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

4.5.1. Recogida y procesamiento de los datos

La base de datos y la recogida de los datos concernientes a los pacientes atendidos durante los años 2014-2015 se ha llevado a cabo mediante el programa informático Microsoft Excel. Posteriormente, se ha realizado su análisis estadístico en IBM SPSS Statistics 22.0.

4.5.2. Análisis y test estadísticos

Para analizar las diferentes variables cuantitativas se ha comprobado previamente la normalidad en la distribución mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y el de Shapiro Wilk. Las variables cuantitativas se expresarán en medias y desviación estándar o en medianas y rangos intercuartílicos, en función de si siguen o no una distribución normal respectivamente. Por otro lado, las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes.

Las diferencias entre las variables continuas se estudiarán mediante el test t de student, en caso de distribución normal, o mediante el test de Mann-Whitney, en caso de distribuciones no paramétricas. Las diferencias entre las variables cualitativas se estudiarán mediante el test de Chi-cuadrado.

Para analizar las diferencias de los índices leucocitarios en las 3 fases del estudio (basal, 72 horas post, al mes), se emplearán como test estadísticos la t de student para muestras apareadas o el test de Wilcoxon, en función de si siguen o no una distribución normal respectivamente. Para ello, se considerará una relación estadísticamente significativa un valor de $p<0,05$.

RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

A continuación, se ha descrito el análisis estadístico descriptivo de las variables incluidas en el trabajo:

5.1.1 Grupo de intervención

De los 67 pacientes incluidos en el estudio, 35 han completado el programa de prehabilitación (52,2%) y 32 personas pertenecían al grupo control (47,8%) (ver [tabla 14](#) y [figura 11](#)).

Grupo de intervención	Frecuencia (%)
Prehabilitación	35 (52,2)
Control	32 (47,8)

Tabla 14. Distribución de los pacientes de la muestra por grupo de intervención.

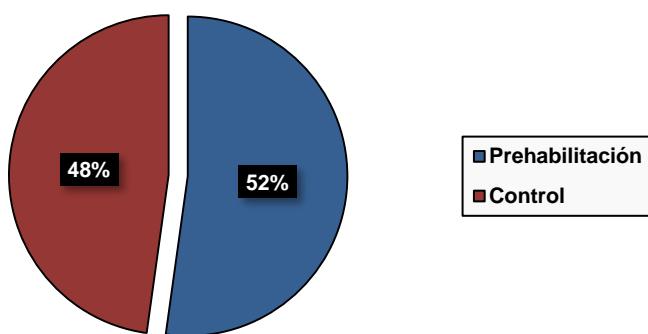


Figura 11. Distribución de los pacientes de la muestra por grupo de intervención.

5.1.2 Sexo

De los 67 pacientes incluidos en el estudio, 49 eran hombres (73,1%) y solamente 18 eran mujeres (26,9%) (ver [figura 12](#)). En la [tabla 15](#) se puede ver la distribución de la muestra por sexos en función del grupo de intervención al que pertenecían.

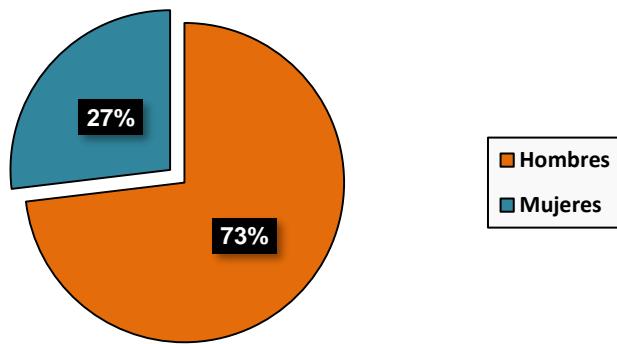


Figura 12. Distribución de los pacientes de la muestra por sexo.

Sexo	Grupo de intervención			
	Prehabilitación	Control	Total	
	H	M		
Total	Frecuencia (%)	25 (37,3)	24 (35,8)	49 (73,1)
	Frecuencia (%)	10 (14,9)	08 (11,9)	18 (26,9)
	Frecuencia (%)	35 (52,2)	32 (47,7)	47 (100)

Tabla 15. Distribución de los pacientes de la muestra por sexo y grupo de intervención.

H: Hombres; M: Mujeres

5.1.3 Edad

Tras realizar el test de Kolmogorov-Smirnov se ha comprobado que la edad sigue una distribución normal en la muestra ($p = 0,200$). Como se observa en la [tabla 16](#), la media de edad es de 65,72 años. El paciente más joven tenía 39 años y el de mayor edad 85 años.

Edad	Estadísticos	Valores
	Media	65,72 (63,52 - 67,91)
	Desviación Estándar	8,986
	Valor mínimo	39
	Valor máximo	85

Tabla 16. Análisis descriptivo de la edad de los pacientes de la muestra.

Al distribuir a los pacientes por grupos de edad (ver [figura 13](#)), se observa que el mayor número de pacientes se encontraba entre los 56-60 años (15 casos), seguido de la franja de 66-70 años (14 casos) y la de 61-65 años (12 casos).

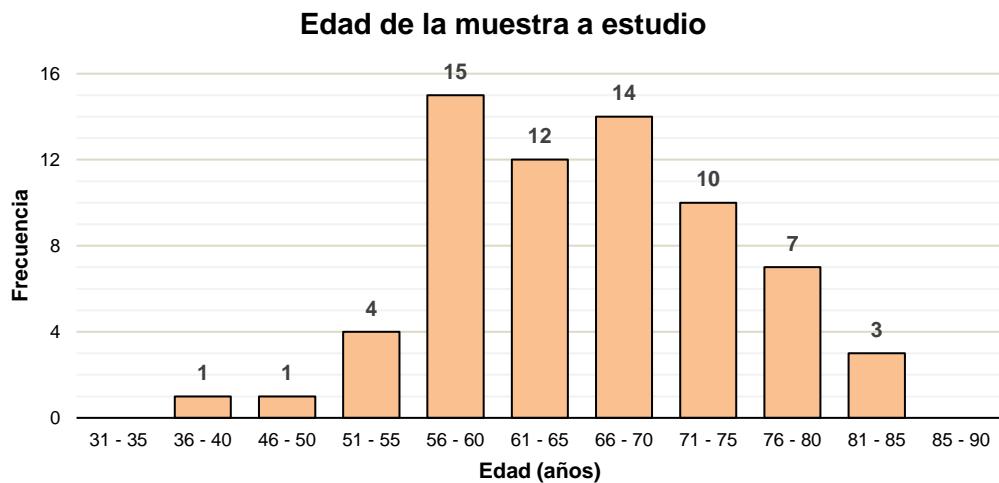


Figura 13. Distribución de los pacientes de la muestra agrupados por edad.

5.1.4 Peso

Tras realizar el test de normalidad de Shapiro-Wilk se ha comprobado que el peso sigue una distribución normal en la muestra tanto en hombres ($N=49$) como en mujeres ($N=18$). Como se observa en la [tabla 17](#), la media de peso en los hombres era de 81,48kg y en las mujeres de 62,75kg.

Estadísticos	Hombres	Mujeres
Media	81,48 (78,10-84,86)	62,75 (56,42-69,08)
Desviación Estándar	11,391	11,874
Valor Mínimo	60	48
Valor Máximo	120	88

Tabla 17. Análisis descriptivo del peso de la muestra en función del sexo.

En la [figura 14](#) se puede observar la distribución gráfica del peso de los pacientes en función del sexo.

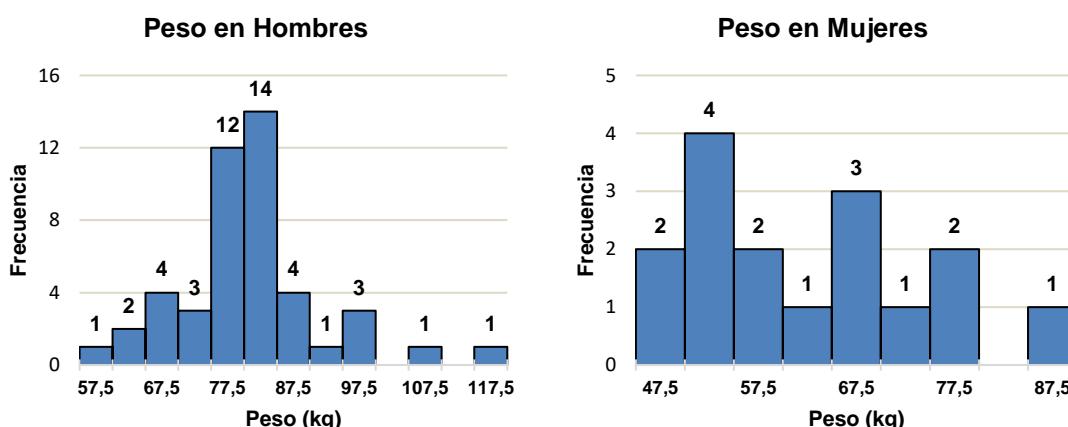


Figura 14. Histograma del peso de los pacientes de la muestra en función del sexo.

5.1.5 Altura

Tras realizar el test de normalidad de Shapiro-Wilk se ha comprobado que la altura sigue una distribución normal en la muestra tanto en hombres (N=49) como en mujeres (N=18). Como se observa en la [tabla 18](#), la media de altura en los hombres era de 168,59 cm y en las mujeres de 158,69cm.

Estadísticos	Hombres	Mujeres
Media	168,59 (166,65-170,52)	158,69 (155,35-162,03)
Desviación Estándar	6,510	6,269
Valor Mínimo	158	149
Valor Máximo	185	170

Tabla 18. Análisis descriptivo de la altura de la muestra en función del sexo.

En la [figura 15](#) se puede observar la distribución gráfica de la altura de los pacientes en función del sexo.

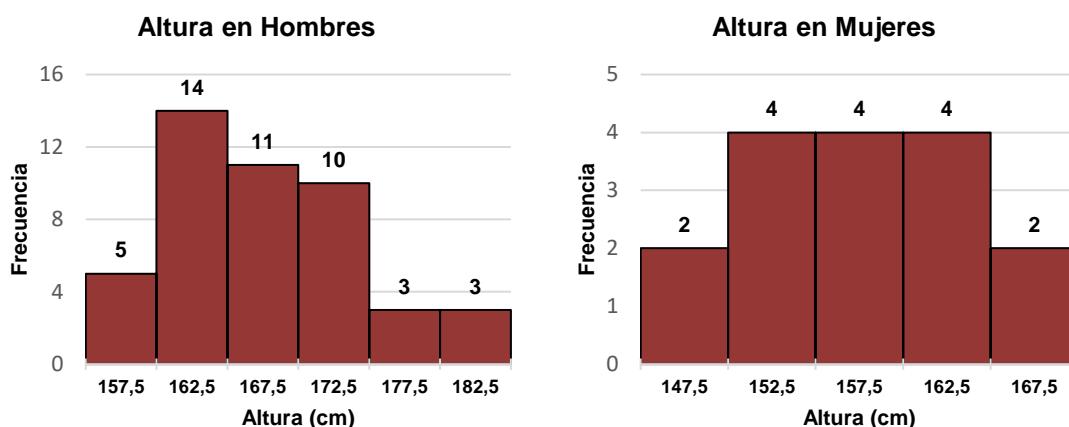


Figura 15. Histograma de la altura de los pacientes de la muestra en función del sexo.

5.1.6 Índice de Masa Corporal

Como se observa en la [tabla 19](#), si se distribuye a los pacientes en función del sexo y del IMC, la mayoría de hombres tenían sobrepeso (27 casos), que equivale a un IMC de 25-24,99. En cuanto a las mujeres, la mayoría de ellas tenían un peso normal (8 casos), que equivale a un IMC de 18,5-24,99. Ningún paciente de la muestra tenía obesidad grado 3 u obesidad mórbida (ver [figura 16](#)).

Frecuencia (%)					
Clases	Hombres	Mujeres	Clases	Hombres	Mujeres
Bajo peso	0 (0)	1 (6,3)	Obesidad grado 1	14 (30,4)	4 (25)
Peso normal	4 (8,7)	8 (50)	Obesidad grado 2	1 (2,2)	0 (0)
Sobrepeso	27 (58,7)	3 (18,8)	Obesidad grado 3	0 (0)	0 (0)

Tabla 19. Distribución del IMC de la muestra en función del sexo.

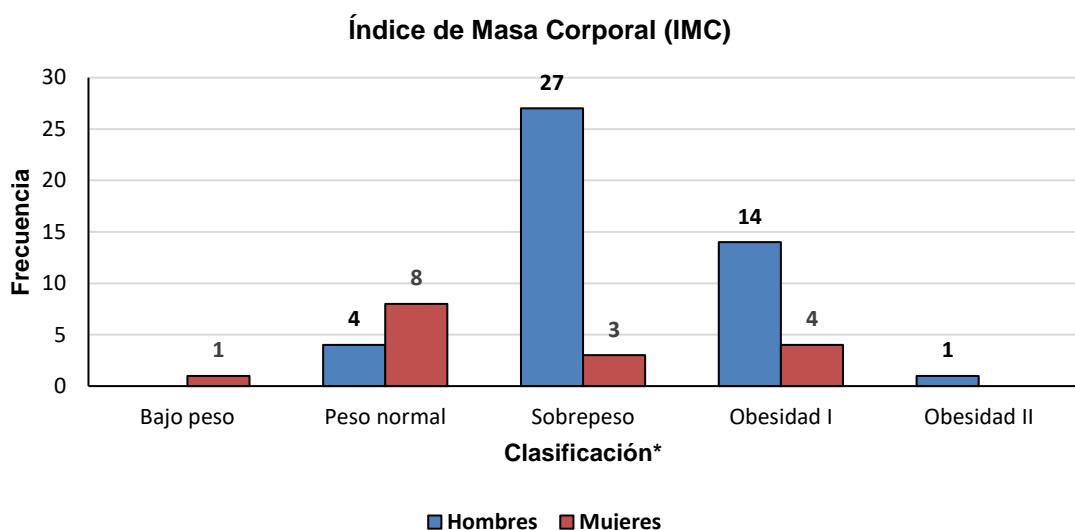


Figura 16. Representación gráfica de la distribución del IMC por sexos.

*Se ha omitido la representación de la Obesidad grado 3 por no haber ningún caso en la muestra.

5.1.7 Tipo de abordaje

De los 67 pacientes incluidos en el estudio, 14 han sido intervenidos mediante cirugía abierta (20,9%) y 53 han sido intervenidos mediante cirugía laparoscópica (79,1%) (ver [tabla 20](#) y [figura 17](#)).

Tipo de abordaje	Frecuencia (%)
Cirugía abierta	14 (20,9)
Cirugía laparoscópica	53 (79,1)

Tabla 20. Distribución del tipo de abordaje en los pacientes de la muestra.

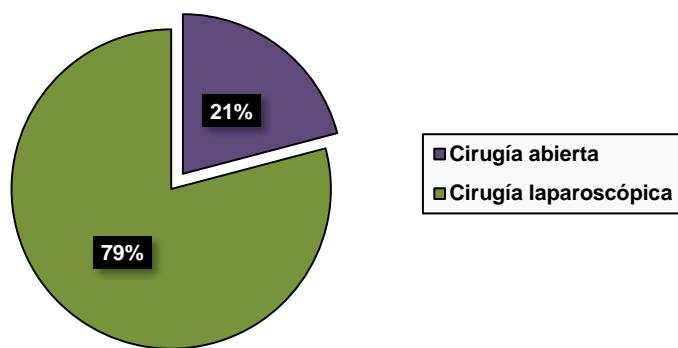


Figura 17. Distribución del tipo de abordaje en los pacientes de la muestra.

5.1.8 Procedimiento quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos que más se han realizado han sido la hemicolectomía derecha y la sigmoidectomía, con un total de 14 casos cada uno, seguido por la resección anterior de recto y la resección anterior baja de recto, con 10 casos (ver [tabla 21](#) y [figura 18](#)).

	Frecuencia (%)
Hemicolectomía Derecha	14 (20,9)
Hemicolectomía Derecha Ampliada	2 (3,0)
Hemicolectomía Izquierda	5 (7,5)
Sigmoidectomía	14 (20,9)
Resección Anterior de Recto	10 (14,9)
Resección Anterior Baja de Recto	10 (14,9)
Resección Anterior Ultrabaja de Recto	4 (6,0)
Amputación Abdominoperineal	5 (7,5)
Colectomía Total	1 (1,5)
Colectomía Subtotal	2 (3,0)

Tabla 21. Distribución del tipo de procedimiento quirúrgico en la muestra.

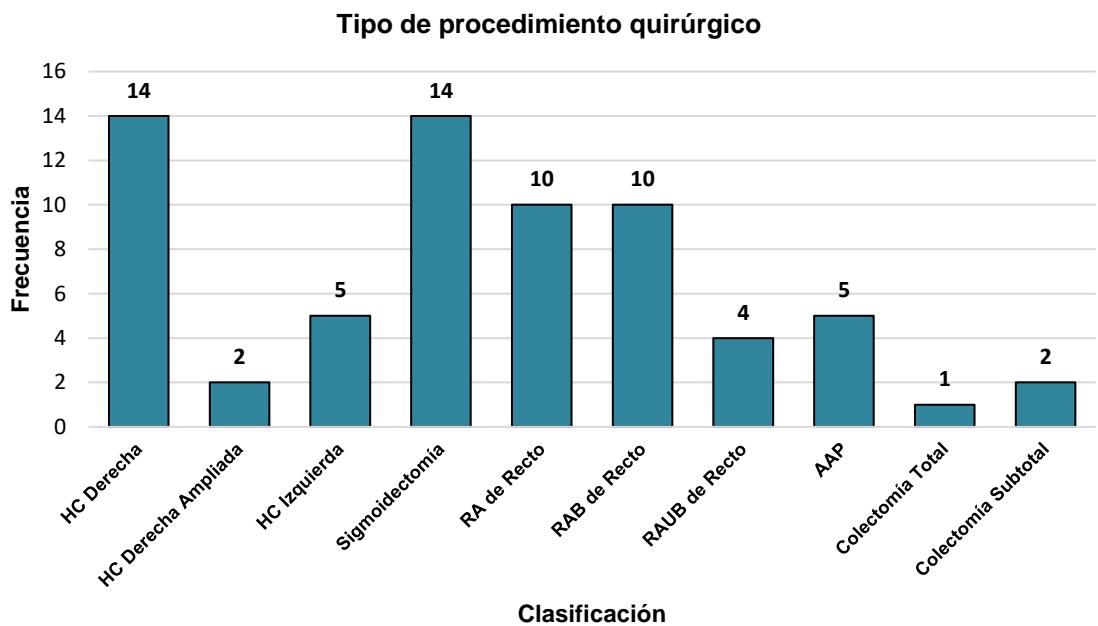


Figura 18. Distribución del tipo de procedimiento quirúrgico realizado en la muestra.
HC: Hemicolectomía; RA: Resección Anterior; RAB: Resección Anterior Baja; RAUB: Resección Anterior Ultrabaja; AAP: Amputación abdominoperineal.

5.1.9 Ingreso en UCI

De toda la muestra de pacientes a estudio, el 91% de los pacientes (61 casos) no ha ingresado en UCI y solamente el 9% (6 casos) lo ha necesitado. De ellos, 2 casos eran pacientes prehabilitados y 4 casos pertenecían al grupo control (ver [tabla 22](#) y [figura 19](#)).

			Grupo de intervención		
			Prehabilitación	Control	Total
UCI	Si	Frecuencia (%)	2 (3,0)	4 (6,0)	6 (9,0)
	No	Frecuencia (%)	33 (49,3)	28 (41,8)	61 (91,0)
	Total	Frecuencia (%)	35 (52,3)	32 (47,8)	47 (100)

Tabla 22. Distribución del ingreso en UCI en función del grupo de intervención.

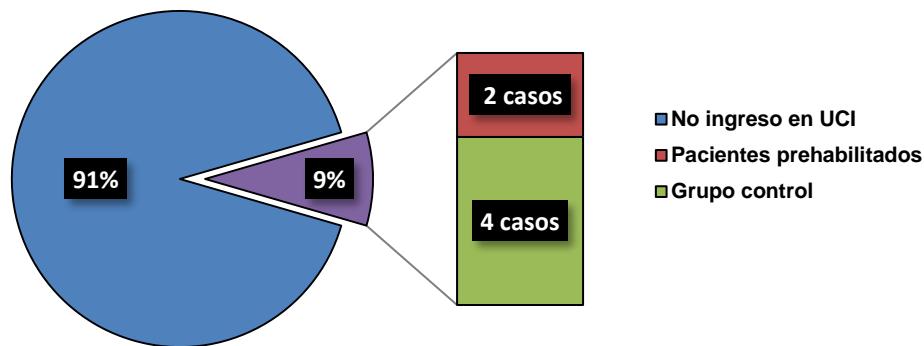


Figura 19. Distribución del ingreso en UCI en función del grupo de intervención.

5.1.10 Complicaciones postoperatorias

Como se observa en la [tabla 23](#), si se distribuye a los pacientes en función del grupo de intervención, 45 pacientes no han tenido complicaciones (67,2% de la muestra). Dentro del grupo de los prehabitados, la mayoría (6 casos) han tenido complicaciones de grado I. En el grupo control, la mayoría (7 casos), en cambio, han tenido complicaciones de grado II (ver [figura 20](#)).

Grados	Frecuencia (%)		
	Prehabilitación	Control	Total
I	6 (9,0)	4 (6,0)	10 (15,0)
II	1 (1,5)	7 (10,4)	8 (11,9)
III	1 (1,5)	3 (4,5)	4 (5,0)
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)
V	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sin complicaciones	27 (40,3)	18 (26,9)	45 (67,2)

Tabla 23. Clasificación de Clavien-Dindo de complicaciones en función del grupo.

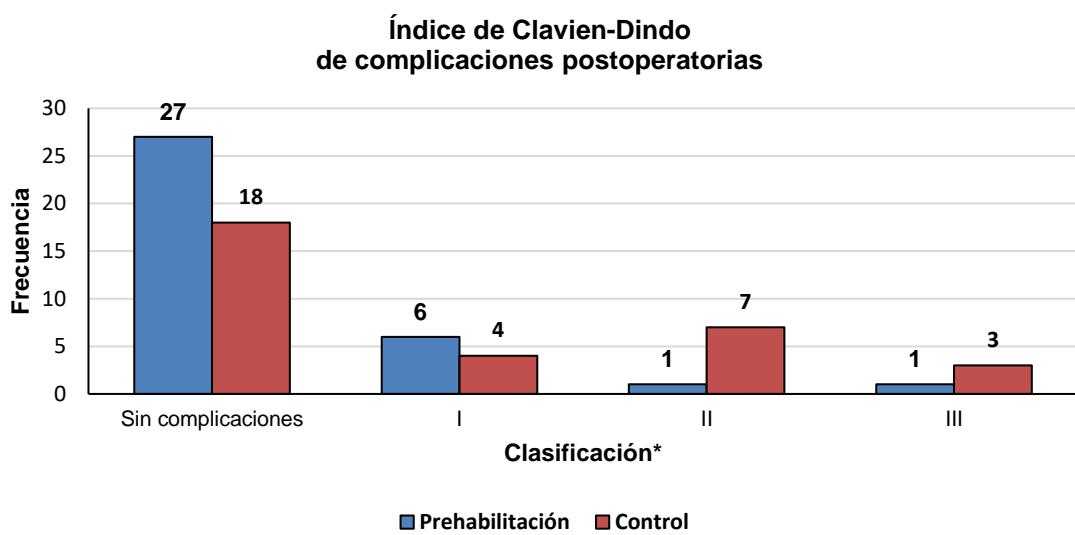


Figura 20. Distribución de las complicaciones postoperatorias en función del grupo.

*Se ha omitido la representación de los grados IV y V
por no haber ningún caso en la muestra.

5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO

5.2.1 Características basales

Si comparamos las características basales del grupo prehabilitado frente al grupo control no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el sexo, la edad, la escala ASA y la hemoglobina al diagnóstico. Respecto a las variables antropométricas, únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la altura de las mujeres. El resto de parámetros son similares en ambos grupos y sexos (ver [tabla 24](#)).

CARACTERÍSTICAS BASALES			
	Prehabilitación (N=35)	Control (N=32)	p
	Media ± DE	Media ± DE	
Sexo*			
Hombres	-	-	
Mujeres	25 (71,4) 10 (28,6)	24 (75) 8 (25)	0,742
Edad (años)	65,49 ± 9,29	65,97 ± 8,78	0,828
Peso (kg)	-	-	-
Hombres	83,04 ± 11,41	79,62 ± 11,36	0,316
Mujeres	64,20 ± 10,32	60,33 ± 14,84	0,547
Altura (cm)	-	-	-
Hombres	168,16 ± 6,43	169,10 ± 6,73	0,633
Mujeres	155,70 ± 5,21	163,67 ± 4,63	0,008
IMC	-	-	-
Hombres	29,28 ± 2,73	27,79 ± 3,16	0,091
Mujeres	26,56 ± 4,75	22,65 ± 6,26	0,177
Escala ASA*	-	-	
I	5 (14,3)	2 (6,2)	
II	27 (77,1)	23 (71,9)	
III	3 (8,6)	7 (21,9)	
IV	0 (0)	0 (0)	
V	0 (0)	0 (0)	
Hemoglobina (Hb)	13,91 ± 1,86	13,79 ± 1,54	0,778

Tabla 24. Características basales de ambos grupos de estudio.

*Expresado en Frecuencia (%)

5.2.2 Prueba de la marcha de los 6 minutos

Respecto a la PM6M, tras la prehabilitación se han observado mejores resultados en el grupo de pacientes prehabilitados. No obstante, únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la prueba realizada previa a la intervención quirúrgica, donde los pacientes prehabilitados han hecho de media 48,57 metros más que respecto el grupo control (ver [tabla 25](#) y [figura 21](#)).

	Prehabilitación		Control		Dif. de medias	p
	Media	DE	Media	DE		
Basal	529,14	90,40	535,86	65,77	-12,23	0,740
Previo a la Qx	580,00	87,04	531,43	67,99	48,57	0,024
Al mes	542,86	86,11	521,74	96,28	21,12	0,387

Tabla 25. Comparación de la PM6M en ambos grupos de estudio.
DE: desviación estándar; Dif: diferencia.

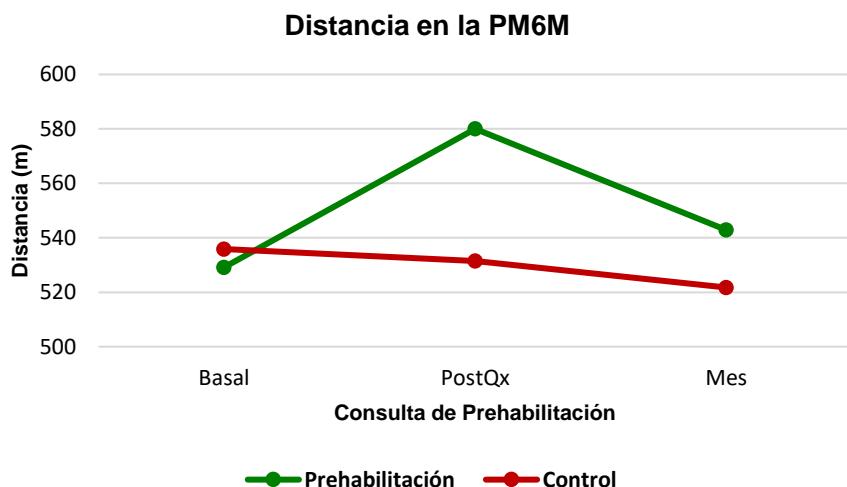


Figura 21. Comparación de la PM6M en ambos grupos de estudio.

5.2.3 Días de estancia hospitalaria

Respecto al números de días de estancia hospitalaria tras la intervención quirúrgica, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo prehabitado. Estos han tenido una estancia media de 7,89 días, 3,77 días menos en comparación con el grupo control (ver [tabla 26](#)).

	Prehabilitación		Control		Dif. de medias	p
	Media	DE	Media	DE		
Estancia hospitalaria (días)	7,89	3,46	11,66	6,61	-3,77	0,005

Tabla 26. Comparación de los días de estancia hospitalaria en ambos grupos de estudio.
DE: desviación estándar; Dif: diferencia.

5.2.4 Parámetros hematológicos

Respecto a los parámetros hematológicos, tras la prehabitación se han observado mejores valores en el grupo de pacientes prehabitados. No obstante, únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los neutrófilos de la analítica tras la intervención quirúrgica, los neutrófilos al mes y los linfocitos basales (ver [tabla 27](#) y [figura 22](#)).

		PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS								
Parámetro	Valor	Analítica Basal			Analítica Postquirúrgica			Analítica Mes		
		Prehab.	Control	p	Prehab.	Control	p	Prehab.	Control	p
Leucocitos	Med	7,08	7,04	0,936	8,18	9,40	0,125	6,52	7,24	0,136
	RI	1,91	2,07		2,49	4,38		1,65	1,78	
Neutrófilos	Med	4,00	4,10	0,480	6,13	7,78	0,048	3,54	4,35	0,045
	RI	1,75	1,60		2,05	3,36		1,08	1,61	
Linfocitos	Med	2,17	1,70	0,023	1,35	1,10	0,360	2,13	1,97	0,539
	RI	0,83	1,10		0,68	0,70		0,98	0,89	
Monocitos	Med	0,60	0,60	0,973	0,63	0,65	0,854	0,50	0,64	0,445
	RI	0,20	0,30		0,22	0,43		0,20	0,21	
Plaquetas	Med	227,64	211,00	0,600	188,50	191,43	0,423	230,50	244,00	0,81
	RI	60,29	49,00		51,00	68,42		71,25	105,25	

Tabla 27. Comparación de los parámetros hematológicos en ambos grupos.
Med: mediana; RI: rango intercuartílico.

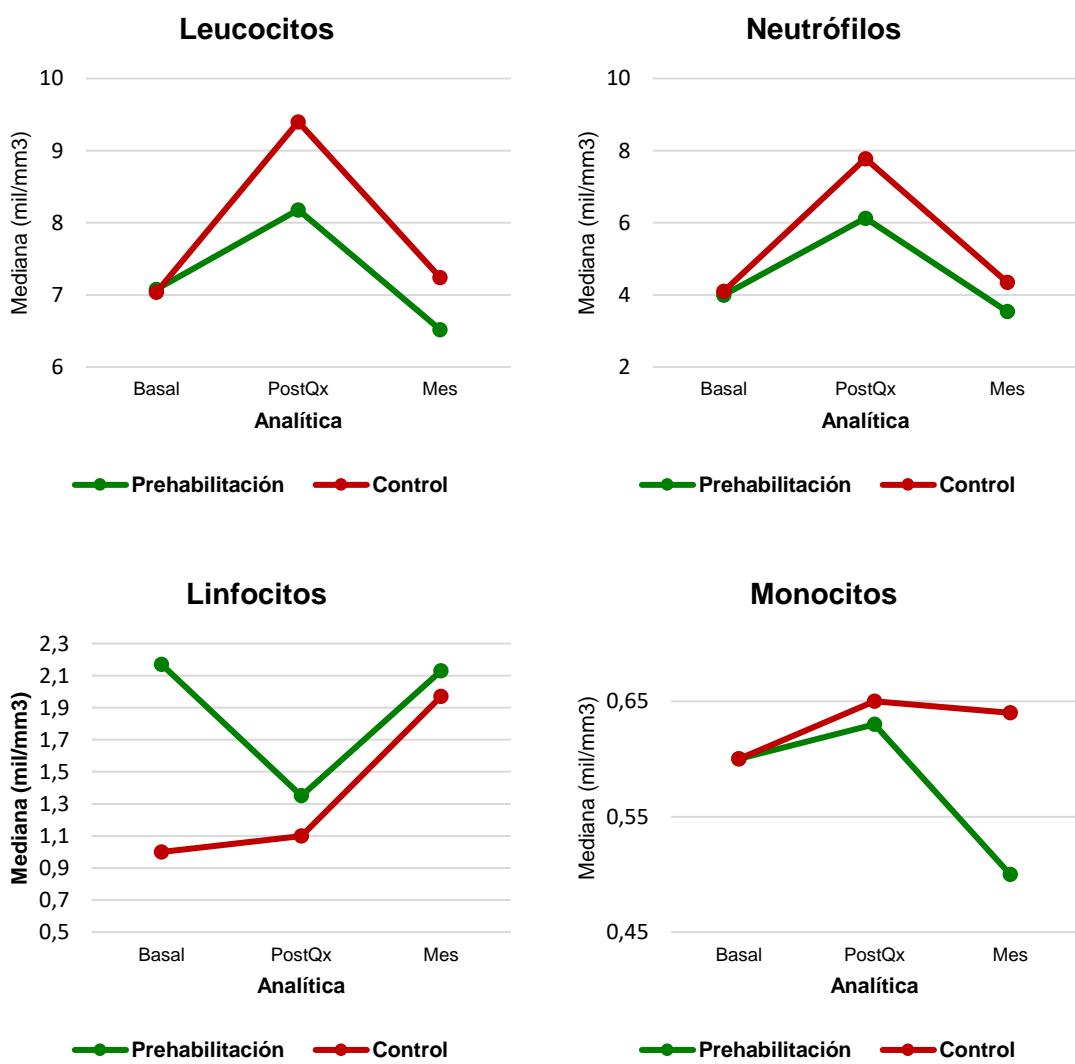


Figura 22. Evolución de los parámetros hematológicos en función del grupo a estudio.

5.2.5 Índices leucocitarios

Respecto a los índices leucocitarios, tras la prehabilitación se han observado mejores valores en el grupo de pacientes prehabilitados. No obstante, únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el índice NLR basal, el índice NLR tras la intervención quirúrgica y el índice LMR en el momento basal (ver [tablas 28 a 29](#) y [figura 23](#)).

Parámetro	Valor	ÍNDICES LEUCOCITARIOS							
		Analítica Basal			Analítica Postquirúrgica			Analítica Mes	
		Prehab.	Control	p	Prehab.	Control	p	Prehab.	Control
NLR	Med	1,67	2,32	0,015	4,86	6,38	0,026	1,48	2,18
	RI	1,49	1,50		3,05	7,42		2,25	2,06
LMR	Med	3,84	2,67	0,038	2,27	1,60	0,180	3,64	3,00
	RI	1,63	2,00		0,98	1,09		3,00	2,43
PLR	Med	94,35	133,57	0,073	128,53	201,27	0,595	105,87	139,49
	RI	66,28	107,50		140,21	104,11		113,85	165,98
GLR	Med	46,40	57,14	0,268	91,82	110,91	0,591	57,20	60,02
	RI	36,99	46,71		112,67	131,94		60,83	24,56

Tabla 28. Comparación de los índices leucocitarios en ambos grupos.

Med: mediana; RI: rango intercuartílico.

Parámetro	Dif Basal-Post		Dif Post-Mes		Dif Basal-Mes		p	
	Prehab.	Control	Prehab.	Control	Prehab.	Control	Prehab.	Control
NLR	2,76	5,09	-2,61	-5,46	-0,05	-0,19	<0,001	<0,001
LMR	-1,53	-1,23	1,33	1,32	-0,06	-0,04	<0,001	<0,001
PLR	54,92	55,34	-43,90	-44,73	2,29	17,75	0,142	0,003
GLR	46,71	64,15	-37,17	-89,11	0,47	-13,81	0,017	0,002

Tabla 29. Comparación de los incrementos en índices leucocitarios.

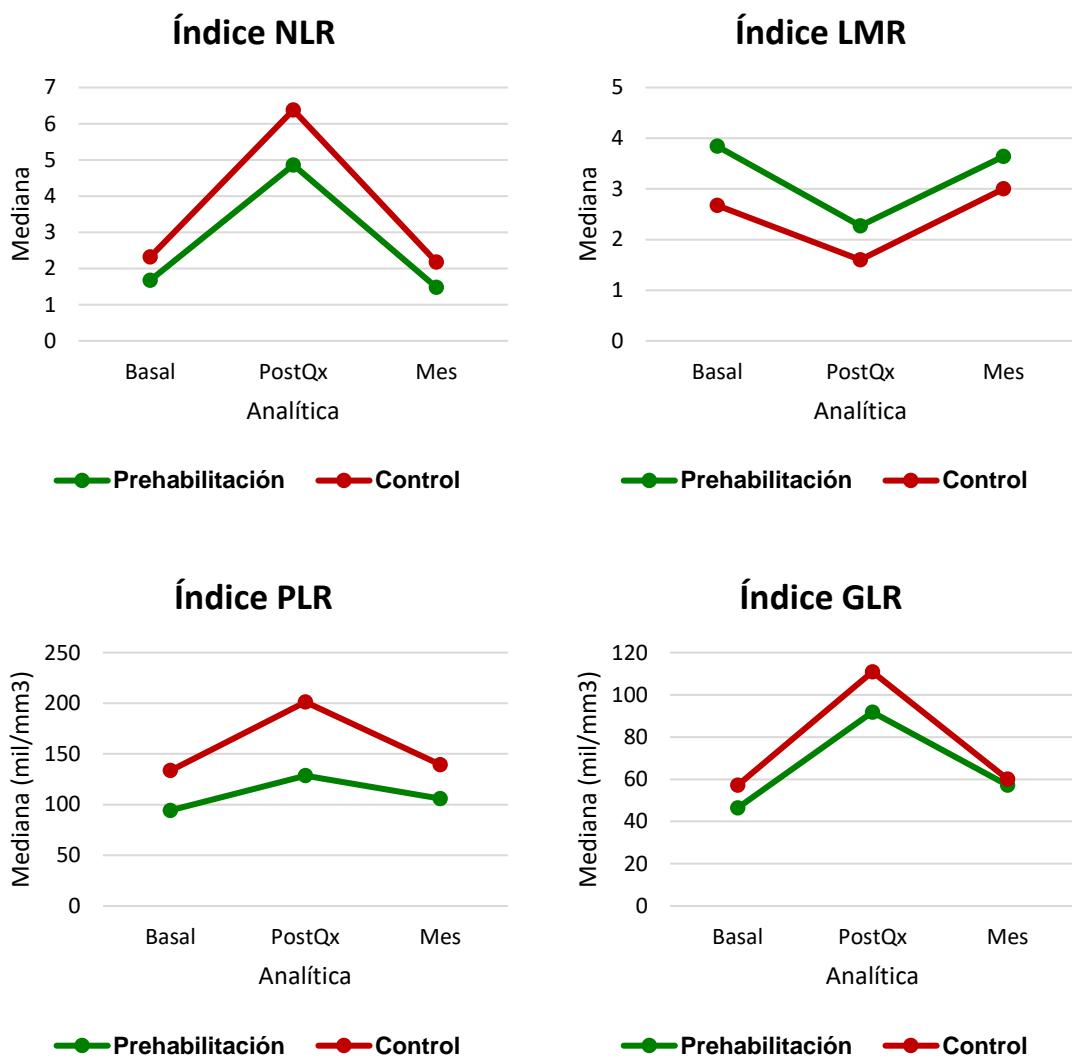


Figura 23. Evolución de los índices leucocitarios en función del grupo de estudio.

5.2.6 Parámetros bioquímicos y nutricionales

Respecto a los parámetros bioquímicos y nutricionales, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas, con resultados muy similares en ambos grupos (ver [tabla 30](#)).

Parámetro	Valor	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y NUTRICIONALES								
		Analítica Basal			Analítica Postquirúrgica			Analítica Mes		
		Prehab.	Control	p	Prehab.	Control	p	Prehab.	Control	p
Glucosa	Mediana	102	98	0,170	122	121	0,524	102	102	0,529
	RI	25	23		50	39		31	18	
Albúmina	Media	3,74	3,72	0,824	2,92	2,84	0,682	3,70	3,69	0,854
	DE	0,29	0,41		0,37	0,47		0,35	0,35	
Colesterol	Media	179,12	181,74	0,188	147,56	143,88	0,835	195,19	191,45	0,747
	DE	40,76	39,79		34,55	36,85		41,61	37,54	

Tabla 30. Comparación de los parámetros bioquímicos y nutricionales en ambos grupos.
RI: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

6.1. TERAPIA DE PREHABILITACIÓN MULTIMODAL

El cáncer es un problema importante de salud pública debido tanto a su incidencia como a su mortalidad, dedicando un alto consumo de recursos a su manejo. Esto lo convierte en una diana importante frente a nuevas técnicas perioperatorias que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Además, con el envejecimiento de la población, cada vez los pacientes oncológicos intervenidos tienen mayor número de comorbilidades. Por otro lado, con los avances en el campo de la cirugía y la anestesia cada vez se llevan a cabo procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad.

Todo esto provoca un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y con ello un aumento en los días de estancia hospitalaria. Finalmente, todo ello se traduce en mayores gastos, no solo sanitarios, sino también gastos indirectos e intangibles (como el dolor y el sufrimiento tanto de los pacientes como de sus familiares).

En la búsqueda de nuevas técnicas se diseñó la prehabilitación, que surge como un complemento a los programas ya existentes de recuperación intensificada, centrándose en este caso en la optimización preoperatoria y otorgándole al paciente y a su familia un papel fundamental en su manejo. El abordaje trimodal realizado, basado en ejercicio físico, dieta y terapias para reducir la ansiedad, permite influir sobre la respuesta del organismo al estrés quirúrgico con el objetivo de regularla y disminuir la aparición de complicaciones, así como favorecer una recuperación más rápida.

Dana et al. en un estudio publicado en 2017, indican que los pacientes con mayor potencial de mejora son aquellos con peor capacidad funcional de base. Los pacientes con una baja reserva cardiorrespiratoria no serían capaces de hacer frente al aumento de la demanda metabólica generado por la cirugía, siendo más susceptibles a presentar complicaciones en el postoperatorio [7].

El hecho de que los pacientes alcancen la intervención quirúrgica en mejores condiciones funcionales puede determinar una mejor adaptación al estrés quirúrgico y una mejor recuperación de la homeostasis.

Uno de los principales problemas es el poco tiempo que se dispone desde el momento del diagnóstico hasta la intervención quirúrgica. Para optimizar al máximo sus beneficios, serían

necesarios estudios en nuestro medio que evaluaran la duración más breve que obtenga los mejores resultados, aunque para ello debería diseñarse otro estudio específico con duraciones de intervención diferentes en varios grupos.

6.2. CAPACIDAD FUNCIONAL PERIOPERATORIA

Los resultados de este trabajo han mostrado una mejora estadísticamente significativa en la capacidad funcional de los pacientes que completaron el programa de prehabilitación. La distancia total recorrida en la prueba de la marcha de los seis minutos fue superior en las determinaciones previa a la cirugía y al mes del alta hospitalaria (580,00 y 542,86 metros de media respectivamente) respecto a la basal (529,14 metros).

En total, hubo una mejoría de 50,86 metros en la segunda consulta y un incremento de 13,42 metros al mes respecto al momento basal. Esto supone que no hubo deterioro funcional durante el periodo de espera (de media entre 2 y 4 semanas desde la primera consulta hasta la cirugía) y, además, se alcanzó una recuperación postoperatoria (e incluso leve mejoría) de los niveles funcionales previos a la cirugía en 4 semanas.

Por otro lado, la capacidad funcional de los pacientes pertenecientes al grupo control se redujo durante el periodo preoperatorio, sin mostrar una recuperación funcional tras la intervención.

Al comparar los grupos, se observa una mayor capacidad funcional de los pacientes prehabilitados tanto basal como tras el periodo de espera de la cirugía y a nivel postoperatorio. En la consulta previa, el grupo prehabitado recorrió de media 48,57 metros más que el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Al revisar la literatura, no queda claro cuál es la diferencia mínima en metros clínicamente significativa para pacientes quirúrgicos. En enfermedad cardiopulmonar y en poblaciones geriátricas, una diferencia de 50 metros en la prueba es considerada clínicamente significativa mientras que, en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, lo es un cambio de 25 metros [47].

Los primeros programas de prehabilitación que se diseñaron incluían ejercicios de gran intensidad, que suponían elevadas tasas de abandono por parte de los pacientes. Por ello, las terapias con ejercicio moderado y ejercicios respiratorios son las que llevamos a cabo a nuestros pacientes, al presentar mejores resultados, debido fundamentalmente a la mayor adherencia de los pacientes a estas últimas [4,5].

6.3. RESPUESTA INMUNE A LA AGRESIÓN QUIRÚRGICA

Todo proceso quirúrgico supone una agresión al organismo, que activa una serie de mecanismos con la finalidad de mantener la homeostasis. Como resultado se produce una respuesta inmunológica, neuroendocrina y metabólica, todas ellas relacionadas entre sí [48,49]. A su vez, como efecto colateral, estas alteraciones a distintos niveles van a estar involucradas en la aparición de complicaciones en el periodo postoperatorio y en el deterioro del medio interno del paciente. El objetivo de la prehabilitación es conseguir una mayor tolerancia a dicha respuesta adaptativa y una mejor recuperación.

Respecto a la respuesta inmunológica, a nivel local se produce un aumento de granulocitos y macrófagos, con liberación de varias sustancias proinflamatorias. A nivel sistémico se produce un incremento del recuento total de leucocitos en sangre periférica (elevación de neutrófilos, monocitos y disminución de linfocitos) y un incremento de células del sistema mononuclear fagocítico.

Respecto a la respuesta neuroendocrina, se promueve la liberación de corticotropina (ACTH), que estimula la liberación de cortisol y aldosterona. Por otro lado, la liberación de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina por estimulación simpática produce hipertensión, taquicardia y/o sudoración.

Respecto a la respuesta metabólica, se produce un aumento de la tasa metabólica y un incremento del catabolismo de proteínas y aminoácidos, dando lugar a un balance nitrogenado negativo.

En este sentido, la prehabilitación regula y modula el sistema inmune: mediante el ejercicio y las terapias cognitivas se logran menores concentraciones hormonales y menor respuesta inflamatoria tras la agresión, y mediante la terapia nutricional se regula la respuesta neuroendocrina, disminuyendo el catabolismo.

Por otro lado, la técnica quirúrgica elegida también influye en la respuesta inmune. El grado de estrés se relaciona directamente con la invasividad del procedimiento. En cuanto a la anestesia, hay varios mecanismos mediante los cuales se disminuye la respuesta al estrés, como la situación de inconsciencia necesaria para la intervención, la analgesia, la normotermia y el mantenimiento de la perfusión tisular. Sin embargo, algunas técnicas, como la laringoscopia y la intubación tienen el efecto contrario. Otros factores perioperatorios como la hipotermia y la nocicepción, campos en los que el papel del anestesista es fundamental para su control, influyen en gran medida sobre la respuesta inmunitaria.

6.4. ÍNDICES LEUCOCITARIOS COMO MARCADORES PRONÓSTICOS

Se han evaluado los niveles de los diferentes componentes de la serie blanca. El grupo prehabitado ha presentado valores similares en el momento basal de leucocitos totales, de neutrófilos y monocitos, pero una vez iniciada la prehabilitación ha presentado una disminución en sus valores respecto al grupo control. Asimismo, los niveles de linfocitos han sido superiores a los controles. Sin embargo, solamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el nivel de neutrófilos y en los linfocitos basales.

Los peores niveles que ha presentado el grupo control producirían una mayor respuesta inmunológica al estrés, guardando relación con una mayor aparición de complicaciones postoperatorias y mayor estancia hospitalaria.

Un menor número de neutrófilos y monocitos produciría una menor supresión de la respuesta inmune antitumoral, menor angiogénesis y, en general, una mayor supervivencia global. Por otro lado, el recuento alto de linfocitos se relaciona con un mejor grado de respuesta del huésped a las agresiones. Por ello, los prehabitados estarían preparados para soportar mejor dicha agresión. En resumen, se ha observado que el efecto que produce la terapia prehabitadora sobre la respuesta inmune sería un menor aumento de las células inmunitarias. [12,27,30].

A partir de dichos niveles, se han evaluado los índices correspondientes, obteniendo unos resultados que concuerdan con las publicaciones previas. El grupo prehabilitado ha presentado menores índices NLR, PLR y GLR, así como un mayor índice LMR. Sin embargo, solamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el índice NLR y el índice LMR en el momento basal.

Estos resultados concuerdan con varios de los metaanálisis publicados hasta el momento. En un metaanálisis realizado por Dong et al. en 2016, observaron que niveles altos del índice NLR se asociaba con una menor supervivencia global, así como una menor supervivencia libre de enfermedad [28]. Ese mismo año, Song et al., concluyeron que unos niveles alto del índice LMR se correlacionaban significativamente con una mayor supervivencia global y una mayor supervivencia libre de enfermedad [12].

Del índice GLR no hay muchos estudios publicados, por lo que hasta el momento no hay mucha información sobre la utilidad de dicho índice en el pronóstico del CCR. No obstante, los resultados obtenidos lo correlacionan con los índices NLR y PLR, por lo que habría que realizar otros estudios que aportaran mayor información al respecto.

Si bien estos índices son útiles para el pronóstico y los resultados parecen indicar que deberían tenerse en consideración, tienen el inconveniente de que no son específicos de los procesos tumorales, pudiendo encontrarlos alterados en diversas patologías y situaciones diferentes, como la toma de fármacos.

6.5. ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE

La respuesta inmunitaria del paciente está determinada por su estado nutricional. Por ello, un buen estado nutricional perioperatorio es fundamental para afrontar la intervención quirúrgica con garantías.

El objetivo de la terapia nutricional fue doble. Por un lado, aportar terapia nutricional de soporte y, por otro, proporcionar complementos nutricionales para la recuperación metabólica del gasto causado por los programas de ejercicio. Actualmente las recomendaciones se basan en una dieta rica en proteínas, especialmente arginina y glutamina, y baja en carbohidratos, con el objetivo de evitar el balance de nitrógeno negativo [50].

Estos suplementos se han diseñado para cubrir las necesidades nutricionales de los pacientes quirúrgicos y/o con estrés metabólico. Su composición rica en aminoácidos esenciales, nucleótidos, ácidos grasos omega y antioxidantes, refuerzan el sistema inmunitario. Con ello se reduce la tasa de infecciones, se incrementa la cicatrización y se mantiene el control del índice glucémico.

Se han evaluado varios parámetros bioquímicos como son la glucosa, la albúmina y el colesterol total. El índice CONUT no se ha calculado al no disponer de todos los parámetros necesarios en cada una de las analíticas de los pacientes.

Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa, albúmina y colesterol, al encontrar valores similares en ambos grupos. Tras la intervención quirúrgica encontramos menores niveles de albúmina y colesterol, que al mes de la intervención vuelven a los valores basales en el caso de la primera, pero en el caso del colesterol se ha observado un aumento en ambos grupos de 10-15mg/dL.

6.6. POSTOPERATORIO Y ESTANCIA HOSPITALARIA

En este trabajo, se ha registrado la incidencia de complicaciones postoperatorias en función del índice de Clavien-Dindo y la duración en días de la estancia hospitalaria, encontrando un menor porcentaje de complicaciones mayores (Clavien-Dindo ≥ 2) en el grupo prehabilitado, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo.

Las principales complicaciones mayores en el grupo control han sido la dehiscencia de anastomosis y el íleo postoperatorio. Otras complicaciones también registradas en ambos grupos han sido: episodios de rectorragia autolimitada, síndromes febriles, una reacción alérgica leve y lesión del plexo braquial en dos de los pacientes, que precisaron de fisioterapia para su posterior resolución.

Por otro lado, se ha encontrado una estancia hospitalaria total significativamente más corta en el grupo prehabilitado. La necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos fue igualmente menor en este grupo, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Respecto a la reducción en los días de estancia hospitalaria en los pacientes prehabilitados, los resultados en la literatura son variables [8,51]. En nuestros resultados, se han reducido de manera estadísticamente significativa, con una diferencia de 3,77 días a favor del grupo prehabilitado, con únicamente 7,89 días de estancia de media, frente a los 11,66 días de estancia media del grupo control.

Esta reducción tiene varios beneficios, por un lado, en la mejora de la calidad de vida del paciente, ya que cuanto antes regrese a su entorno familiar, más rápida será su recuperación y, por otro lado, económico. Una menor estancia hospitalaria se traduce en un menor número de complicaciones postoperatorias y un menor riesgo de aparición de infecciones nosocomiales.

No obstante, para poder hablar de disminución en los costes monetarios que conllevaría dicha menor estancia, sería necesario hacer un estudio de costes específico, aspecto que se aleja del objetivo de este estudio.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En este trabajo, los beneficios de la prehabilitación se han obtenido en pacientes que han sido sometidos a una terapia trimodal, por lo que no se puede afirmar cuál de los tres abordajes de la terapia es más determinante o si la combinación de dos de ellos es mejor que tres. Sin embargo, la literatura es concluyente en que un programa basado en el ejercicio físico por sí solo no es suficiente sin el apoyo de la terapia nutricional y cognitivo, incluso si éstos sólo ayudan al cumplimiento del programa de ejercicio.

Uno de los problemas que se han encontrado al realizar este estudio ha sido el no existir una unificación en las analíticas de todos los pacientes. Por ello, el índice CONUT no se ha calculado finalmente al no disponer de los parámetros necesarios en un número suficiente de pacientes.

Por otro lado, el test de la marcha de los 6 minutos no está estandarizado en nuestro medio. Los resultados obtenidos, se compararon en base a unos valores de referencia para pacientes sanos. Por ello, en un futuro sería necesario elaborar una tabla de valores adecuados

a pacientes con patología oncológica o que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente en nuestro medio.

Aunque los resultados apuntan a un mayor beneficio en el grupo que ha seguido una terapia de prehabilitación trimodal frente al grupo control, estos deben tomarse con cautela. El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo a 5 años dificulta el controlar completamente la existencia de posibles sesgos.

Esto, junto con el pequeño tamaño muestral, hace que no se hayan encontrado un mayor número de resultados con diferencias estadísticamente significativas. Sería necesario diseñar un estudio prospectivo con mayor tamaño muestral y control de los sesgos para confirmar y obtener unos resultados concluyentes.

CONCLUSIONES

El presente trabajo constituye una valoración de los beneficios de la terapia prehabilitadora en pacientes sometidos a cirugía de colón, así como una valoración del uso de distintos parámetros sanguíneos como marcadores pronóstico. Tras el análisis de los datos obtenidos se puede concluir lo siguiente:

- 1. Los pacientes que siguen un programa de prehabilitación multimodal presentan unos índices NLR, PLR y GLR bajos y un índice LMR alto respecto a los no prehabilitados tras la intervención quirúrgica y durante las 4 primeras semanas postoperatorias.**
- 2. Los pacientes prehabilitados presentan una respuesta inmunológica de menor intensidad (niveles superiores de neutrófilos y monocitos, junto a niveles inferiores de linfocitos) frente a los no prehabilitados.**
- 3. No se han encontrado diferencias en los niveles de glucosa, albúmina y colesterol en los pacientes prehabilitados respecto a los no prehabilitados.**
- 4. Los pacientes prehabilitados presentan mayor capacidad funcional preoperatoria respecto a los no prehabilitados, así como un menor descenso y mayor recuperación de la misma tras la intervención quirúrgica.**
- 5. La estancia media hospitalaria disminuye 3,77 días en aquellos pacientes sometidos a terapia prehabilitadora (7,89 frente a 11,66 días).**
- 6. Los pacientes no prehabilitados presentan una mayor incidencia de íleo postoperatorio y de fuga de anastomosis que los prehabilitados.**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(7):919-26.
- 2 Wilmore DW. Recent advances: Management of patients in fast track surgery. *BMJ.*2001;322(7284):473-6.
- 3 Carli F, Scheede-Bergdahl C. Prehabilitation to Enhance Perioperative Care. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(1):17-33.
- 4 Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia.* 2019;74 Suppl 1:20-6.
- 5 Casans-Francés R, Ripollés-Melchor J, Abad-Gurumeta A, Longás-Valién J, Calvo-Vecino JM. El rol del anestesiólogo dentro de los programas de recuperación intensificada. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2016;63(5):273-88.
- 6 Grupo de trabajo de la Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal. 2015. Zaragoza: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2018. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/vc_1_viaclinica-rica.pdf
- 7 Dana F, Capitán D, Ubré M, Hervás A, Risco R, Martínez-Pallí G. Actividad física y fragilidad como indicadores de reserva cardiorrespiratoria y predictores del pronóstico quirúrgico: caracterización de la población quirúrgica en cirugía general y digestiva. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2018;65(1):5-12.
- 8 Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1072-82.
- 9 Enriquez-Navascués JM, Elorza G, Placer C, Timoteo A, Velaz L, Borda N, et al. Rehabilitación multimodal y cirugía intestinal por enfermedad de Crohn: Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada. *Cir Esp.* 2016;94(9):531-6.
- 10 González-Mangado N, Rodríguez-Nieto MJ. Prueba de la marcha de los 6 minutos. *Medicina Respiratoria.* 2016;9(1):15-22.

- 11** Mantilla-Toloza SC, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. Rev Iberoam Fisioter Kinesiol. 2007;10(1):48-52.
- 12** Song W, Wang K, Zhang R, Zou S. Prognostic value of the lymphocyte monocyte ratio in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(49):e5540.
- 13** Asociación Española Contra el Cáncer. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años [Internet]. 2018 [consultado agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-incidencia-colon.pdf>
- 14** Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. The Lancet. 2014;383(9927):1490-502.
- 15** Dobrzycka M, Spychalski P, Łaciński A, Kobiela P, Jędrusik P, Kobiela J. Statins and Colorectal Cancer – A Systematic Review. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018;a-0668-5692.
- 16** Jerrold R. Turner. Tubo digestivo. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, directores. Robbins y Cotran. Patología estructural funcional. 8.a ed. Barcelona: Elsevier; p. 763-831.
- 17** Javier García Septiem. Cáncer colorrectal. En: Manual CTO de Medicina y Cirugía - Cirugía General. 10.a ed. Madrid: CTO Editorial; 2018. p. 38-46.
- 18** Bullard Dunn KM, Rothenberger DA. Colon, recto y ano. En: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz. Principios de cirugía. 10.a ed. McGraw-Hill; 2015.
- 19** Pera M. Dehiscencia de anastomosis y recurrencia del cáncer colorrectal: una asociación que refuerza el valor pronóstico del cirujano en el resultado oncológico. Cir Esp. 2011;89(2):69-71.
- 20** Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. 2010;147(3):339-51.
- 21** Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS nº29: 2018. Informe España. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. [Internet]. 2019 [consultado agosto de 2019]. Disponible en: <https://epine.es/api/documentopublico/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a.pdf/reports-esp>.
- 22** Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10(3):317-28.

- 23** Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* 2017;224(1):59-74.
- 24** Flores-Funes D, Campillo-Soto Á, Pellicer-Franco E, Aguayo-Albasini JL. Uso de café, chicle y gastrografín en el manejo del íleo postoperatorio: revisión de la evidencia actual. *Cir Esp.* 2016;94(9):495-501.
- 25** García-Olmo D, Lima F. Íleo paralítico postoperatorio. *Cir Esp.* 2001;69(3):275-80.
- 26** Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115(4):470-9.
- 27** Socorro Faria S, Fernandes Jr PC, Barbosa Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2012;10:702.
- 28** Dong Y, Shi Y, He L, Su, Pei-zhu. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2016;3127.
- 29** Huerta-Yepez S, Luria-Pérez R, Vega MI. Respuesta inmunológica a tumores. En: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés-Álvarez ME, directores. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1.a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. p. 508-25.
- 30** Kano S, Homma A, Hatakeyama H, Mizumachi T, Sakashita T, Kakizaki T, Fukuda S. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. *Head Neck.* 2017;39(2):247-53.
- 31** Abbas AK, Lichman AH, Pillai S. Células y tejidos del Sistema inmunitario. En: Abbas AK, Lichman AH, Pillai S, directores. Inmunología celular y molecular. 9.a ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 13-37.
- 32** Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, Folsom AR. Inverse Association of Eosinophil Count with Colorectal Cancer Incidence: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1861-4.
- 33** Liu Y, He X, Pan J, Chen S, Wang L. Prognostic role of Glasgow prognostic score in patients with colorectal cancer: evidence from population studies. *Sci Rep.* 2017;7(1):6144.
- 34** Borda A, Borda F, Vila J, Fernández-Urién I, Zozaya JM, Guerra A. Predictive pre-treatment value of the Prognostic Nutritional Index on survival in gastric carcinoma. *An Sist Sanit Navar.* 2016;39(2):227-35.
- 35** Balta S, Demirer Z, Aparci M, Yildirim AO, Ozturk C. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol.* 2016;69(1):88-9.

- 36** Navarro-Rodríguez JM, Gallego-Plazas J, Borrás-Rocher F, Calpena-Rico R, Ruiz - Macia JA, Morcillo-Ródenas MÁ. Is it possible to predict the presence of colorectal cancer in a blood test? A probabilistic approach method. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):694-703.
- 37** Fernández-Garrido J, Navarro-Martínez R, Buigues-González C, Martínez-Martínez M, Ruiz-Ros V, Cauli O. The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women. *Exp Gerontol.* 2014;54:35-41.
- 38** Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología.* 2016;36(4):397-403.
- 39** Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Interna México.* 2016;7.
- 40** Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-11.
- 41** Kim TG, Park W, Kim H, Choi DH, Park HC, Kim S-H, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Tumori.* 2018;030089161879247.
- 42** Guo YH, Sun HF, Zhang YB, Liao ZJ, Zhao L, Cui J, Wu T, Lu JR, Nan KJ, Wang SH. The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(12):20011-20024.
- 43** Navarro J, Kang I, Hwang HK, Yoon DS, Lee WJ, Kang CM. Glucose to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Patients With Resected pT2 Gallbladder Cancer. *J Surg Res.* 2019;240:17-29.
- 44** Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, Dredar S, Little BB, Cryer B. Elevated HbA1c Is an Independent Predictor of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2486-94.
- 45** Soldevila L. Valor pronóstico de mortalidad del índice de control nutricional (CONUT) en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2016;(4):134-42.
- 46** Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today.* 2016;46(6):668-85.
- 47** Mayo NE, Feldman L, Scott S, Zavorsky G, Kim DJ, Charlebois P, et al. Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: Argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. *Surgery.* 2011; 150 (3): 505-14.

- 48** Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats and the nature of stress. *Stress* 2002;5(1):55-8.
- 49** Chrousos GP, Gold PW. The concept of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992;267(9):1244-52.
- 50** Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212(3):385-99.
- 51** Santa-Mina D, Clarke H, Ritvo P, Leung YW, Matthew AG, Katz J, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014;100(3):196-207.