



## Trabajo Fin de Máster

Valoración de los nuevos criterios GLIM de malnutrición como factor predictivo de mortalidad en el paciente oncológico ambulatorio

*GLIM criteria for malnutrition as a predictive factor of mortality in cancer outpatients*

Autora

María Martí Pi

Directores

Julio José Lambea Sorrosal

Marta Gascón Ruiz

## ÍNDICE

LISTADO ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	9
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	9
1.2 CAQUEXIA TUMORAL .....	10
1.3 DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN.....	14
2. HIPÓTESIS .....	23
3. OBJETIVOS .....	23
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
4.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN .....	24
4.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE MALNUTRICIÓN .....	25
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	27
5. RESULTADOS .....	28
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA .....	28
5.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DEMOGRÁFICAS .....	28
5.1.2 CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LA MUESTRA .....	29
5.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	33
5.3 COMPLICACIONES A 6 MESES .....	34
6. DISCUSIÓN.....	36
7. CONCLUSIONES .....	41
8. BIBLIOGRAFÍA.....	42

## LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>ActRIIB</b>	Receptor de la proteína activina tipo II
<b>AgRP</b>	Proteína relacionada con el agoutí
<b>ALM</b>	Masa magra apendicular
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>BIA</b>	Análisis por bioimpedancia eléctrica
<b>CART</b>	Transcriptor relacionado con la anfetamina y cocaína
<b>DXA</b>	Densitometría
<b>ESPEN</b>	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
<b>FFMI</b>	Índice de masa libre de grasa corporal
<b>GLIM</b>	Global Leadership Initiative on Malnutrition
<b>GLUT4</b>	Transportador de glucosa tipo 4
<b>FOXO</b>	Factor de transcripción forkhead box O
<b>H</b>	Hombres
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
<b>IGFR1</b>	Receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>JAK/MAPK</b>	Proteína quinasa janus/Proteína quinasa mitógeno activada
<b>JAK/STAT</b>	Proteína quinasa janus/Activadores de la transcripción y transductores de señales
<b>LIF</b>	Factor inhibidor de leucemia

<b>LIFR</b>	Receptor del factor inhibidor de leucemia
<b>M</b>	Mujeres
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
<b>MURF-1</b>	Muscle ring finger-containing protein 1
<b>NF-Kb</b>	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
<b>NPY</b>	Neuropéptido Y
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>p</b>	p-valor
<b>PIF</b>	Factor inductor de proteólisis
<b>PI3K/AKT/mTOR</b>	Fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B/molécula diana de la rapamicina de los mamíferos
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortina
<b>PTHRP</b>	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TGF-β</b>	Factor de crecimiento transformante β
<b>TNF-α</b>	Factor de necrosis tumoral – α
<b>UCP-1</b>	Proteína desacoplante tipo 1
<b>UPR</b>	Vía de respuesta a proteínas desplegadas
<b>AND</b>	Academy of Nutrition and Dietetics
<b>ASPEN</b>	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
<b>FELANPE</b>	Federación Latino Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo
<b>PENSA</b>	Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia

## RESUMEN

**Introducción:** La malnutrición en el paciente oncológico es una patología muy prevalente con un impacto negativo en la calidad de vida y en la efectividad del tratamiento, incluso llegando a relacionarse con una menor supervivencia global. Dentro de las múltiples herramientas disponibles para su diagnóstico, los nuevos criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*), avalados por las principales sociedades de endocrinología y nutrición, parecen ser los que tienen mayor capacidad para diagnosticar la desnutrición de manera precoz en los pacientes oncológicos. A pesar de ello, existen pocos estudios que valoren su capacidad predictiva de complicaciones y mortalidad.

**Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva de los criterios GLIM en la aparición de complicaciones y en la mortalidad a 6 meses en pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento activo.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico de una cohorte de 165 pacientes en tratamiento oncológico activo, en las consultas de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa entre febrero y octubre del 2020. Se han incluido pacientes con tumores de localizaciones de alto riesgo de desnutrición como cabeza y cuello y tracto digestivo superior, así como, de bajo riesgo, como es el caso de los tumores colorrectales. Se aplicaron los criterios GLIM y se realizó un seguimiento a 6 meses, evaluando la aparición de complicaciones y la supervivencia.

**Resultados:** Según los criterios GLIM, el 46,6% de los pacientes fueron diagnosticados de malnutrición. Durante los 6 meses de seguimiento, los pacientes diagnosticados de malnutrición tenían el triple de riesgo de hospitalización ( $p<0.001$ ) y de desarrollar una infección grave (considerada como aquella que requiere hospitalización, antibióticos intravenosos y/o drenaje) ( $p=0.002$ ). También, se detectó un 3.5 más de riesgo de mal control del dolor y de un 4.4, en la necesidad de aumento de la dosis de analgésicos (ambos con  $p<0.001$ ).

Además, se observó un incremento del riesgo superior al 2.6 de padecer una toxicidad secundaria al tratamiento oncológico ( $p=0.004$ ) y del 2.5 en la necesidad de reducción de dosis o discontinuación del tratamiento ( $p=0.011$ ). La supervivencia a 6 meses del reclutamiento era significativamente inferior ( $p=0.023$ ) en los pacientes diagnosticados de malnutrición, respecto a los no malnutridos.

**Conclusión:** El diagnóstico de malnutrición, aplicando los criterios GLIM, predice un aumento del riesgo de complicaciones y disminución de la supervivencia global a los 6 meses en pacientes oncológicos en régimen ambulatorio con tratamiento activo.

## ABSTRACT

**Background:** Malnutrition is a very prevalent complication in oncology patients, and it has a negative impact in the quality of life and the effectiveness of treatment, even relating to a lower overall survival. Different tools are available for the diagnosis of malnutrition. GLIM criteria (Global Leadership Initiative on Malnutrition) are one of the newest that are endorsed by endocrinology and nutrition societies. These criteria seem to have a better capacity to diagnose undernutrition in an early stage. However, few studies analyze their predictive capacity of mortality.

**Objective:** The main objective of this study is to assess the mortality predictive ability of the GLIM criteria in oncological outpatients.

**Materials and methods:** Observational, prospective, single-center study with a cohort of 165 patients in active outpatient treatment in external consultancy of Medical Oncology of the Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa. They were recruited between February and October 2020. There were included patients with high-risk of malnutrition tumors (head and neck, upper gastrointestinal) and low-risk of malnutrition tumors (colorectal). Patients were evaluated according to GLIM criteria and they were followed up for 6 months, assessing the occurrence of complications and survival.

**Results:** According to GLIM criteria, 46.6% of patients were diagnosed of malnutrition. During 6-month follow-up, patients with malnutrition had a 3-fold increased risk of hospital admission ( $p<0.001$ ) and the occurrence of a severe infection (considered as such those requiring hospitalization, intravenous antibiotics and/or drainage) ( $p=0.002$ ). Moreover, malnourished patients had a 3.5-fold increased risk of poor pain control and a 4.4-fold increased risk of higher dose of painkillers (both  $p<0.001$ ). They also had a 2.6-fold increased risk of chemotherapy related-toxicity ( $p=0.004$ ) and 2.5-fold increased likelihood of needing a dose decreased or

*discontinuation of cancer treatment ( $p=0.011$ ). 6-month survival of malnourished patients was significantly lower ( $p=0.023$ ) than non-malnourished patients.*

**Conclusions:** *Diagnosis of malnutrition, according to GLIM criteria, predicts higher risk of complications and lower survival in cancer outpatients under active treatment.*

## 1. INTRODUCCIÓN

La malnutrición es un término amplio que describe un desbalance nutricional. Habitualmente, se desarrolla como consecuencia de un déficit o un exceso en la ingesta de nutrientes junto con un incremento de los requerimientos energéticos por un estado inflamatorio subyacente, produciendo cambios en la composición corporal y un déficit funcional (1).

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

La malnutrición es una patología muy prevalente en la población oncológica. En el momento del diagnóstico, se estima que está presente entre el 15-40% de los casos, aumentando su incidencia hasta un 40-80%, a medida que continúan los tratamientos. Además, se ha relacionado directamente con el 20% de las muertes ocasionadas por el proceso tumoral (2-4).

La malnutrición depende de múltiples factores como, por ejemplo, la localización tumoral, el tratamiento quimioterápico (5,6), el estadio tumoral (7) o factores relacionados con el paciente (edad, comorbilidades, etc). Los tumores gastrointestinales o de cabeza y cuello tienen una mayor incidencia de malnutrición, superior al 80%, debido a que su localización puede producir síntomas que dificultan la ingesta alimentaria. Por el contrario, los tumores colorrectales o pulmonares presentan una menor incidencia de malnutrición, entorno al 50% (7-10). La prevalencia de malnutrición es también mayor en los pacientes hospitalizados, probablemente por la mayor gravedad de la enfermedad neoplásica (11).

La malnutrición de los pacientes oncológicos se asocia con un aumento de los efectos secundarios de los tratamientos quimioterápicos y, por tanto, mayor probabilidad de requerir interrupciones en los esquemas terapéuticos. Esto puede condicionar una menor tasa de respuestas con un aumento de la morbi-mortalidad y, en consecuencia, una reducción en la supervivencia global (12,13).

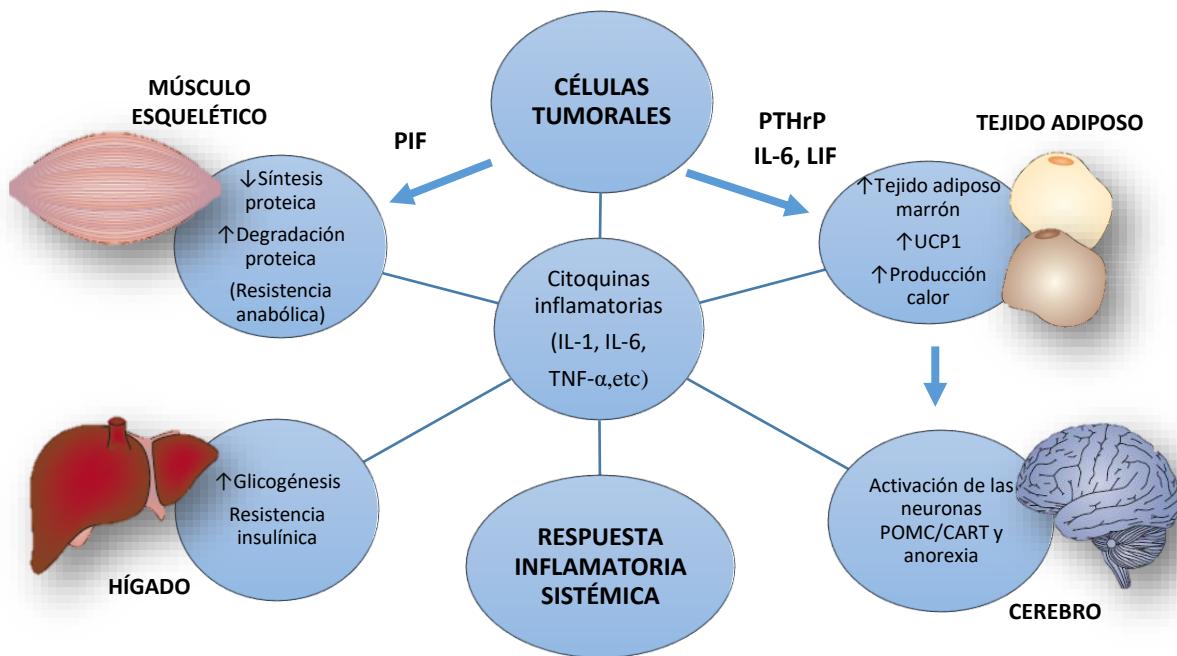
## 1.2 CAQUEXIA TUMORAL

La malnutrición puede deberse a múltiples factores y/o enfermedades (14). En el cáncer, se produce un síndrome denominado caquexia tumoral, el cual favorece el estado de desnutrición.

Su sustrato fisiopatológico se basa en un estado de respuesta inflamatoria sistémica, producido por mediadores pro-inflamatorios secretados por las células tumorales. Esto origina un estado catabólico intenso en el tejido muscular y en el tejido adiposo, junto con una resistencia anabólica, dando lugar a un balance energético negativo (2,15,16). Todo ello, conlleva la aparición de anorexia, pérdida de peso y sarcopenia. Una vez instaurado este síndrome, es muy difícil conseguir revertirlo en su totalidad a pesar de aportar suplementación nutricional (2,12, 15,16).

Actualmente, no se conocen todos los mecanismos que contribuyen a su aparición. No obstante, se han demostrado diferentes procesos implicados. El principal, hace referencia a mediadores inflamatorios, como las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$  – factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; IL-6, PIF – factor inductor de la proteólisis; LIF – factor inhibidor de leucemia), producidas por las células tumorales e/o inmunitarias, que activan diversas vías de señalización intracelular en diferentes órganos (músculo esquelético, cerebro, tejido adiposo o hígado), induciendo un estado catabólico (2,15,17,18) (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos para la caquexia tumoral



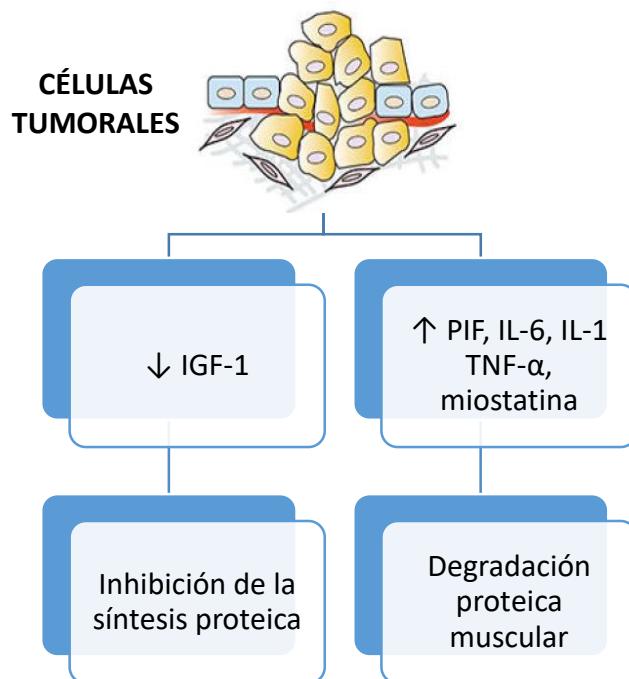
LIF: factor inhibidor de leucemia, PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroides, PIF: factor inductor de la proteólisis, UCP-1: proteína desacoplante tipo 1, IL-6: interleucina-6, IL-1: interleucina-1, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , POMC/CART: proopiomelanocortina/transcriotor relacionado con la anfetamina y cocaína

A nivel del tejido muscular esquelético, se produce una degradación proteica acelerada combinada con una reducción de la síntesis proteica (17) (Figura 2).

En condiciones normales, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) estimula la síntesis proteica y la diferenciación muscular uniéndose a su receptor (IGF1R) y activando la vía de señalización PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) /AKT (proteína quinasa B) /mTOR (molécula diana de la rapamicina de los mamíferos), mediante la fosforilación del factor de transcripción FOXO (*forkhead box O*). No obstante, en la caquexia tumoral, las concentraciones de IGF-1 son menores, por lo que se produce una inhibición anabólica que deriva en la atrofia del músculo esquelético (2,12,15,17). En cuanto a la degradación proteica, existen varias vías de señalización implicadas, siendo la más estudiada la de UPR (vía de respuesta a proteínas desplegadas). TNF- $\alpha$ , IL-1 y PIF, mediante el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las

células B activadas (NF- $\kappa$ B), activan la familia de factores de transcripción FOXO, lo que conlleva la expresión de ubiquitin-ligasas como MURF-1 (muscle ring finger-containing protein 1) y Atrogin-1, implicadas en la proteólisis. Por otro lado, estas mismas citoquinas estimulan la cascada de señalización de p38 y JAK (proteína quinasa janus)/MAPK (proteína quinasa mitógeno activada), incrementando la actividad de las caspasas, lo que induce la apoptosis celular. Asimismo, la miostatina y activina, miembros de la familia de los factores de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), a través de la interacción miostatina/ActRIIB (receptor de la proteína activina tipo II), pueden activar las dos vías de señalización explicadas en anterioridad. Además, la miostatina está implicada en la inhibición de la diferenciación mioblastica, ya que inactiva a las células madre satélites, implicadas en la renovación y diferenciación de los miofibroblastos. Todos estos mecanismos conllevan al mismo desenlace, la degradación del tejido muscular esquelético (2,13,15,17,18).

**Figura 2.** Efectos de las células tumorales en el tejido muscular esquelético.



IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, PIF: factor inductor de la proteólisis, IL-6: interleucina-6, IL-1: interleucina-1, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$

En cuanto al tejido adiposo, TNF- $\alpha$ , IL-6 y LIF, producidas por las células tumorales, inducen la activación de diferentes vías de señalización intracelulares e inducen cambios funcionales. TNF- $\alpha$  disminuye la expresión del transportador transmembrana de glucosa, GLUT4, lo que dificulta el transporte intracelular de la glucosa para la lipogénesis. Además, activa la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), permitiendo el reclutamiento y la estimulación de los macrófagos, los cuales facilitan la movilización de los lípidos al mismo tiempo que producen más citoquinas pro-inflamatorias, perpetuando el ciclo. Paralelamente, LIF, un tipo de interleucina 6 producida por las células tumorales, se une con su receptor (LIFR) y co-receptor (gp130), lo que provoca la activación de la vía de señalización JAK (proteína quinasa janus)/STAT (activadores de la transcripción y transductores de señales), implicada en la regulación de lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL), enzima encargada de la lipólisis (2,12,15,17).

Además, las células del tejido adiposo pueden cambiar su funcionalidad influenciadas por las células tumorales. Tradicionalmente, el tejido adiposo se divide en dos tipos celulares: blanco y marrón. El primero se encarga del almacenamiento energético, en forma de triglicéridos, mientras que el segundo, está implicado en la termorregulación. En la caquexia tumoral, las células del tejido adiposo blanco pueden adquirir algunas características de las células del tejido adiposo marrón. Por ejemplo, aumentan la expresión de UCP1, un transportador mitocondrial, que permite desacoplar la cadena respiratoria mitocondrial y dirigirla hacia la termogénesis, en lugar de hacia la producción de energía (ATP). En definitiva, este proceso contribuye a aumentar el gasto energético y puede ser activado mediante mediadores inflamatorios ya mencionados previamente, como IL-6 u otros como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHRP) (2,12,15,17,18).

A nivel hepático, la degradación proteica muscular conlleva la circulación de aminoácidos libres en el torrente sanguíneo, lo cual estimula una respuesta inflamatoria aguda hepática, perpetuada por la infiltración macrofágica y las citoquinas pro-inflamatorias (IL-6) secretadas

por estas mismas células. Además, las células neoplásicas merman los depósitos hepáticos de glucogéno, lo que implica la degradación del tejido adiposo y muscular para la glucogénesis hepática a partir del glicerol, lactato y aminoácidos, la cual está condicionada por la insuficiente producción de ATP en la conversión de la glucosa en lactato en las células tumorales, dando lugar a un proceso con una gran pérdida energética (12,15,17).

En cuanto a la implicación cerebral, se ha observado que la inflamación crónica promueve la expresión de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1), que inactivan las neuronas del eje neuropéptido Y. Esta proteína está relacionada con el gen agoutí (NPY/AgRP), las cuales promueven el apetito. Este mismo eje neuronal está regulado por la leptina, hormona secretada por el tejido adiposo y que se encarga de promover la reducción de la ingesta cuando las reservas de tejido adiposo son suficientes. En los pacientes oncológicos, se ha observado un aumento de los receptores de leptina en el hipotálamo, lo que conlleva una inhibición del eje NPY/AgRP y la supresión del apetito (2,12,17,18).

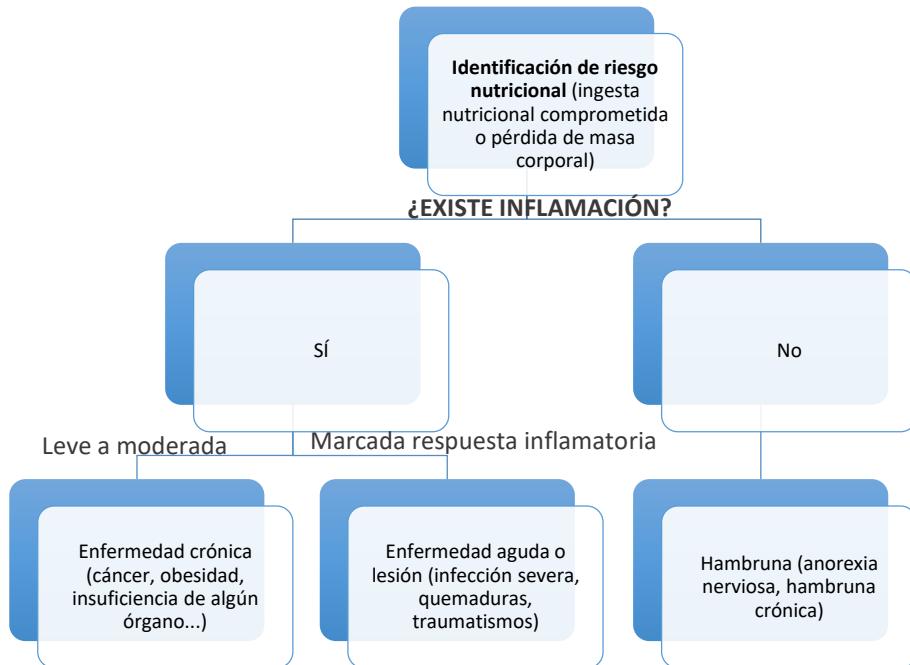
Además de todos los mecanismos previamente descritos, por los que las mismas células tumorales contribuyen a la desnutrición, los tratamientos quimioterápicos que reciben los pacientes también contribuyen a la pérdida de masa muscular y sarcopenia (19,20).

### 1.3 DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

El diagnóstico de malnutrición ha estado en constante debate a lo largo de los años, ya que cambiaba ampliamente, según los criterios diagnósticos empleados. Estos pueden incluir la evaluación de la pérdida de peso involuntaria o del apetito, medidas antropométricas y/o marcadores bioquímicos (albúmina sérica o reactantes de fase aguda). Estos métodos se caracterizan por tener poca especificidad y sensibilidad, así como una amplia variabilidad inter-observador. Además, la falta de unos criterios diagnósticos estandarizados conllevaba un gran riesgo de error diagnóstico. Por dicho motivo, en 2009, las sociedades ASPEN (*American Society*

for Parenteral and Enteral Nutrition) y ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) realizaron un consenso internacional con el objetivo de desarrollar un abordaje diagnóstico etiológico de la malnutrición, tal y como se muestra en la Figura 3 (21).

**Figura 3.** Definiciones de malnutrición según etiología



Posteriormente, ese mismo año, las sociedades AND (Academy of Nutrition and Dietetics) y ASPEN, establecieron una serie de requisitos para el diagnóstico de desnutrición. Se requerían 2 o más de las siguientes características: ingesta energética insuficiente, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, pérdida de tejido graso subcutáneo, acumulación de líquido localizado o generalizado y/o disminución del estado funcional valorado por la reducción de la fuerza de agarre. Cada ítem se debía englobar en función del contexto (enfermedad aguda, crónica o malnutrición de probable origen socioambiental) y en función de una serie de puntos de corte, se podía clasificar en malnutrición moderada o severa (Tabla 1) (21,22).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de desnutrición según AND y ASPEN

Características clínicas	Malnutrición en enfermedades agudas o traumatismos		Malnutrición en enfermedades crónicas		Malnutrición por circunstancias sociales o ambientales	
	Moderada	Severa	Moderada	Severa	Moderada	Severa
<b>Ingesta energética</b>	<75% de los RE durante > 7 días	≤ 50% de los RE durante ≥ 5 días	<75% de los RE durante ≥ 1 mes	≤ 75% de los RE durante ≥ 1 mes	<75% de los RE durante ≥ 3 meses	≤ 50% de los RE durante ≥ 1 mes
<b>Pérdida de peso</b>	1-2% en 1 semana 5% en 1 mes 7.5% en 3 meses	>2% en 1 semana >5% en 1 mes >7.5% en 3 meses	5% en 1 mes 7.5% en 3 meses 10% en 6 meses 20% en 1 año	>5% en 1 mes 7.5% en 3 meses >10% en 6 meses >20% en 1 año	5% en 1 mes 7.5% en 3 meses 10% en 6 meses 20% en 1 año	>5% en 1 mes 7.5% en 3 meses >10% en 6 meses >20% en 1 año
<b>Pérdida de tejido adiposo</b>	Leve	Moderado	Leve	Severo	Leve	Severo
<b>Pérdida de masa muscular</b>	Leve	Moderado	Leve	Severo	Leve	Severo
<b>Retención de líquido</b>	Leve	Moderado a severo	Leve	Severo	Leve	Severo
<b>Reducción en la fuerza de agarre</b>		Reducido		Reducido		Reducido

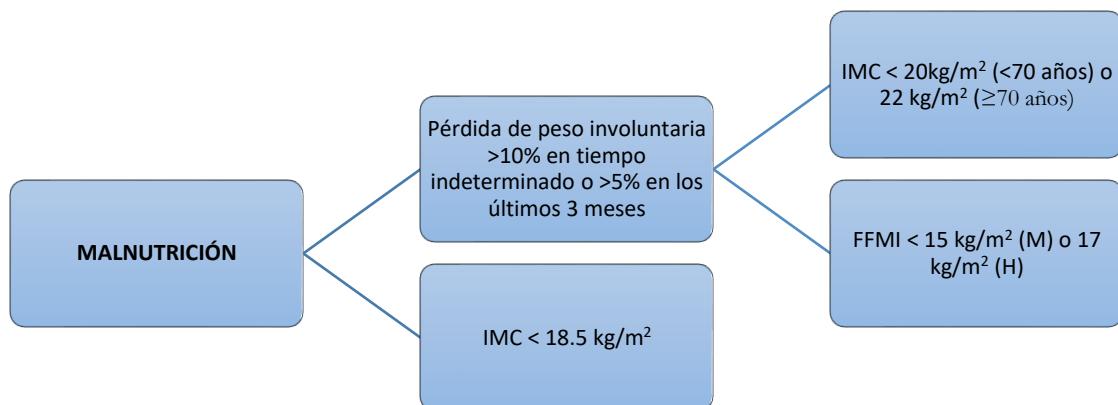
RE: requerimientos energéticos.

Retención de líquido definido como ascitis, edema escrotal o vulvar y/o en extremidades; Tejido adiposo en zona orbital, tríceps; Masa muscular en músculos temporales, deltoides, pectorales, interóseos, trapecio, cuádriceps.

Más adelante, en 2015, se elaboró un documento de consenso por parte de la ESPEN, en el cual se establecieron unos nuevos criterios. Como se puede observar en la figura 4, existen dos alternativas para el diagnóstico de malnutrición: pacientes con un índice de masa corporal (IMC) inferior a  $18.5 \text{ kg/m}^2$  o una pérdida de peso involuntaria junto con un IMC y/o índice de masa libre de grasa corporal (FFMI) disminuido. Se considera pérdida de peso no intencionada en un

descenso superior al 5% del peso basal en los últimos tres meses en enfermedades agudas o superior al 10% por un tiempo indefinido en enfermedades crónicas. Una disminución del IMC significativa se estipula si es inferior al  $20 \text{ kg/m}^2$  en sujetos con una edad inferior a 70 años o inferior a  $22 \text{ kg/m}^2$  en individuos con una edad igual o superior a 70 años. En el caso del FFMI, se establece el punto de corte en inferior a  $15 \text{ kg/m}^2$  en mujeres e inferior a  $17 \text{ kg/m}^2$  en los hombres (14,22).

**Figura 4.** Criterios diagnósticos de malnutrición según ESPEN



H: hombres; M: mujeres; IMC: Índice de masa corporal; FFMI: Índice de masa libre de grasa

No obstante, cuando se compararon ambos criterios diagnósticos (ESPEN vs ASPEN/AND), se observó que existía una gran disparidad entre ellos. De una muestra de 84 pacientes hospitalizados, la prevalencia de malnutrición, de acuerdo con los criterios ASPEN/AND, correspondía al 63.1%, mientras que con los criterios ESPEN, era de un 20.2%. En la mayoría de los pacientes diagnosticados de malnutrición por ESPEN, se evidenciaba una pérdida de peso y reducción del FFMI, mientras que con los criterios ASPEN/AND, la reducción de la fuerza de agarre era el componente predominante. Ambas herramientas presentan inconvenientes. En el caso de los criterios ASPEN/AND, se utilizaban variables con un gran sesgo de subjetividad. En

cambio, en los criterios ESPEN, se emplean medidas objetivas (medidas antropométricas como el IMC y FFMII), pero son más restrictivos (22,23).

Además de las disparidades encontradas entre los diferentes criterios diagnósticos, seguían sin existir unos criterios unificados y comúnmente aceptados. Con el objetivo de estandarizar el diagnóstico de desnutrición en la práctica clínica habitual, las cuatro principales sociedades de nutrición (ESPEN, ASPEN, FELANPE – *Federación Latino Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo* - y PENSA – *Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia*), elaboraron unos nuevos criterios diagnósticos, publicados en 2019, denominados criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*). Consisten en cinco criterios diagnósticos: tres fenotípicos (pérdida de peso involuntaria, disminución índice de masa corporal y de la masa muscular) y dos criterios etiológicos (reducción de la ingesta alimentaria y/o la absorción de nutrientes e inflamación o comorbilidades que justifiquen malnutrición), siendo necesario cumplir al menos un criterio de cada grupo para el diagnóstico de malnutrición. En función de los distintos puntos de corte de los criterios fenotípicos, se establecen dos categorías: malnutrición moderada o severa (Tabla 2) (24).

**Tabla 2.** Criterios GLIM de malnutrición

CRITERIOS ETIOLÓGICOS			CRITERIOS FENOTÍPICOS		
	Reducción ingesta alimentaria	Inflamación	Pérdida involuntaria de peso (%)	Índice de masa corporal (IMC)	Reducción en la masa muscular
Estadio 1 <b>Malnutrición moderada</b> (1 criterio fenotípico de este grado)	≤50% de una ración completa durante > 1 semana o cualquier reducción que dure > 2 semanas O Cualquier enfermedad gastrointestinal crónica que impacte en la absorción o ingesta alimentaria	Enfermedad aguda o enfermedad inflamatoria crónica	5-10% en los últimos 6 meses o 10-20% más allá de los último 6 meses	<20 si  <70  años	Déficit leve o moderado
Estadio 2 <b>Malnutrición severa</b> (1 criterio fenotípico de este grado)			>10% en los últimos 6 meses o >20% más allá de los últimos 6 meses	<18.5 si  <70  años	Déficit grave

La reducción de masa muscular se puede determinar mediante diferentes técnicas validadas (Análisis por bioimpedancia eléctrica – BIA; densitometría – DXA; tomografía computerizada - TC) o bien mediante medidas antropométricas de la circunferencia muscular del brazo. Se definen diferentes intervalos, según el método utilizado y el sexo del individuo a estudio, para considerar el resultado significativo (Tabla 3) (24).

**Tabla 3.** Valores de referencia para el diagnóstico de reducción de masa muscular según método diagnóstico utilizado y el sexo.

	H	M	
<b>Índice masa músculo esquelético apendicular (ASMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>	DXA BIA	<7 <7	<5.4 <5.7
<b>Índice de masa libre de grasa corporal (FFMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>		<17	<15
<b>Masa magra apendicular (ALM, kg)</b>		<21.4	<14.1
<b>Masa magra apendicular ajustada al IMC = ALM/IMC</b>	<0.725	<0.591	

H: hombres; M: mujeres; DXA: densitometría; BIA: análisis de bioimpedancia eléctrica

En cuanto a la reducción de la ingesta alimentaria, se consideran indicadores positivos los siguientes síntomas gastrointestinales: disfagia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal o diarreas. También, conviene considerar este estado en los síndromes de malabsorción como el síndrome de intestino corto o la insuficiencia pancreática exocrina (24).

En el caso de la inflamación, para cumplir el ítem, deben de existir situaciones como infecciones graves, quemaduras, traumatismos o enfermedades crónicas, como, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, insuficiencia hepática o cáncer. En el caso del cáncer, se especifica que la presencia de este por sí sola no es criterio suficiente para cumplir el ítem de inflamación si no que se requiere demostrar el estado activo del mismo (24).

Recientemente, en 2021, se compararon los criterios diagnósticos de desnutrición ESPEN con los GLIM en población oncológica. A pesar de que los puntos de corte en la pérdida de peso involuntaria, el IMC y la reducción en la masa muscular son similares en ambos criterios diagnósticos, se observó que los criterios GLIM presentan una mayor sensibilidad y son capaces de una detección más precoz de malnutrición, sobre todo en aquellos con un IMC elevado. Esto podría deberse a que los criterios ESPEN exigen un IMC reducido para el diagnóstico, criterio

que puede tardar en ser cumplido en pacientes que parten de un IMC basal elevado. Sin embargo, los criterios GLIM detectan antes a este grupo de pacientes, debido a que el diagnóstico de malnutrición puede alcanzarse mediante el cumplimiento de cualquiera de los tres criterios fenotípicos (pérdida involuntaria de peso, IMC y/o masa muscular reducida) (25).

A pesar del conocimiento existente entre la relación de desnutrición y supervivencia global (24), son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha que valoren la capacidad de los nuevos criterios GLIM para predecir la mortalidad en los pacientes oncológicos. Además, la evidencia disponible se centra en estudios de carácter retrospectivo (26-28) o estudian poblaciones de pacientes muy concretas como pacientes hospitalizados o en localizaciones tumorales específicas, como tumores gástricos, esofágicos o pulmonares (26-29). A continuación, resumimos los trabajos realizados hasta la fecha sobre los criterios GLIM y su valor predictivo de mortalidad o complicaciones.

Xu et al. analizaron la capacidad predictiva de complicaciones post-quirúrgicas en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados de malnutrición, según los criterios GLIM. Fue un estudio retrospectivo en pacientes intervenidos de una gastrectomía radical por afectación neoplásica primaria. Los resultados mostraron que la desnutrición severa era un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones post-operatorias ( $OR=3.28$ ;  $IC\ 95\% = 2.18-4.94$ ;  $p<0.001$ ). No obstante, se excluyeron pacientes que tuvieron un estadio metastásico y/o hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante (26,27). En la misma línea de evaluación de una única localización tumoral, se encuentran Okada et al. y Yin et al., los cuales realizaron estudios retrospectivos en poblaciones con cáncer esofágico y pulmonar, respectivamente (28,29).

Zhang et al. demostraron la capacidad predictiva de mortalidad de los criterios GLIM en una cohorte con múltiples localizaciones tumorales y diferentes estadios ( $HR\ 1.71$ ;  $IC\ 95\% = 1.37-2.14$ ;  $p<0.001$ ), pero se centraron únicamente en pacientes oncológicos de edad igual o superior a 65 años (30).

Liu et al. también demostraron que la malnutrición, definida por los criterios GLIM, se relaciona con mayor riesgo de complicaciones ( $OR=1.716$ ;  $IC\ 95\% = 1.227-2.400$ ;  $p=0.002$ ) y mayor riesgo de mortalidad ( $p=0.001$ ) en una muestra con diferentes localizaciones tumorales (colorrectal, gástrica, pulmonar). Sin embargo, sólo incluyeron pacientes oncológicos hospitalizados (31). Contreras-Bolívar et al. obtuvieron similares resultados en una muestra semejante, aunque se centraron en la valoración de la capacidad predictiva de mortalidad a los 6 meses, analizando el método de determinación de la reducción de masa muscular mediante la fuerza de agarre muscular (kg), respecto a las otras opciones planteadas en los criterios GLIM, según la disponibilidad del centro (32).

Uno de los pocos estudios que han evaluado la capacidad predictiva de mortalidad de los criterios GLIM en una muestra heterogénea y en un escenario ambulatorio han sido De Groot et al. Demostraron que la desnutrición grave, se relaciona con una menor supervivencia ( $HR\ 2.9$ ;  $IC\ 95\% = 1.193-7.001$ ;  $p=0.019$ ). No obstante, las localizaciones tumorales predominantes fueron mama, ginecológicos y colorrectales, con una proporción muy disminuida de localizaciones con alta prevalencia de malnutrición, como tumores de cabeza y cuello y tumores digestivos altos, representando un 6% de la muestra en total (33). Por todo ello, y ante la ausencia en la bibliografía de un estudio prospectivo que valore la capacidad predictiva de los criterios GLIM en una muestra global y representativa, el objetivo de este proyecto es evaluar la capacidad de dichos criterios para predecir la mortalidad en los pacientes oncológicos ambulatorios, incluyendo localizaciones tumorales con alta y baja prevalencia de desnutrición.

## 2. HIPÓTESIS

El diagnóstico de malnutrición, de acuerdo con los criterios GLIM, predice un aumento de mortalidad en pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento activo.

## 3. OBJETIVOS

### Objetivo principal:

- Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de los criterios GLIM a los 6 meses del diagnóstico de desnutrición.

### Objetivos secundarios:

- Evaluar la prevalencia de malnutrición en una cohorte de pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento activo.
- Evaluar el impacto de la malnutrición en el desarrollo de complicaciones como infecciones, toxicidades a los tratamientos oncológicos o el mal control del dolor.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Aragón (CEICA) con el código PI19/494. El consentimiento informado fue otorgado por todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

### 4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, realizado en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre febrero y octubre del 2020.

Se reclutaron 165 pacientes, de forma consecutiva, que estaban recibiendo tratamiento oncológico activo por tumores de cabeza y cuello, tracto digestivo superior y/o colorrectal. Se escogieron estas localizaciones para obtener una muestra representativa de tumores con diferentes tasas de prevalencia de desnutrición, siendo elevada en el caso de los tumores del área digestiva superior y cabeza y cuello, y baja, en los colorrectales.

Los criterios de exclusión fueron la coexistencia de enfermedades psiquiátricas que pudieran interferir en la cumplimentación de los cuestionarios, embarazo, aquellos individuos que no firmaron el consentimiento informado y los menores de 18 años.

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró una prevalencia de malnutrición de un 40%, un poder estadístico del 80%, un intervalo de confianza del 95% y una diferencia entre ambos grupos en la supervivencia a seis meses de un 20%. Con estos parámetros, se calculó un tamaño muestral de 108 pacientes. Se amplió la muestra para poder realizar análisis adicionales y responder a los objetivos secundarios.

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE MALNUTRICIÓN

Inicialmente, se recogieron las siguientes variables demográficas y relacionadas con el tumor: edad, sexo, localización tumoral, estadio (definido como localizado o metastásico), estado de la enfermedad (según criterios de evaluación de repuesta de tumores sólidos, RECIST v1.1) basado en la última prueba radiológica realizada (respuesta, estabilidad, progresión), tratamiento oncológico actual (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida o combinación) y el tiempo de tratamiento.

El diagnóstico de malnutrición se realizó siguiendo los criterios GLIM. Respecto a los criterios fenotípicos, el IMC se evaluó mediante la determinación del peso (kg) y la altura (cm) del paciente en la propia consulta con el equipo estándar. Se utilizaron los puntos de corte consensuados en los criterios GLIM para su clasificación como desnutrición moderada o grave. En pacientes con edad inferior a 70 años, se determina desnutrición severa si el IMC es inferior a  $18.5 \text{ kg/m}^2$ , mientras que, si es inferior a  $20 \text{ kg/m}^2$ , se considera moderada. En cambio, si el paciente presenta una edad igual o superior a 70 años, los puntos de referencia son inferior a  $20 \text{ kg/m}^2$  y a  $22 \text{ kg/m}^2$ , para desnutrición severa y moderada respectivamente. La evaluación de la masa muscular se llevó a cabo mediante un análisis de bioimpedancia (Tanita DC 580 segmental). Como punto de corte para considerar una masa libre de grasa corporal disminuida, se utilizaron los recomendados por la ESPEN: inferior a  $17 \text{ kg/m}^2$  para hombres e inferior a  $15 \text{ kg/m}^2$  para mujeres.

A los pacientes se les interrogó acerca de si habían perdido peso, voluntaria o involuntariamente, el número de kilogramos perdidos y el período de tiempo. El porcentaje de pérdida de peso se calculó tomando como referencia su peso basal, reportado por el propio paciente. En cuanto a los criterios etiológicos, se consideró como un descenso en la ingesta alimentaria si el paciente había presentado una reducción alimentaria de al menos un 50% respecto a su basal, como mínimo durante una semana o cualquier grado de reducción de la

ingesta durante al menos 2 semanas. En referencia a enfermedades gastrointestinales crónicas, se incluyeron pacientes con síntomas gastrointestinales como disfagia o bien con comorbilidades como obstrucción mecánica, insuficiencia pancreática exocrina, síndrome del intestino corto o diarrea crónica (definida como una diarrea persistente de más de 4 semanas de duración).

Respecto a la condición inflamatoria, según el documento de consenso de los criterios GLIM, la enfermedad oncológica *per se* no se considera condición suficiente para cumplir el criterio etiológico. En nuestro caso, consideramos que la progresión tumoral implica una exacerbación de un estado pro-inflamatorio previo, por lo que se exigió esta situación para cumplir el criterio etiológico. También, se incluyeron como condición inflamatoria suficiente, la presencia de infecciones activas o procesos inflamatorios intercurrentes de otra índole.

Una vez recogida la muestra y analizados los datos basales, se realizó un seguimiento prospectivo de 6 meses y se recogieron las siguientes variables: evento de interés (definido como fallecimiento en este período), necesidad de asistencia médica en el servicio de urgencias y/u hospitalización, aparición de infecciones graves (consideradas como tal aquellas que requieren hospitalización, uso de antibioterapia intravenosa y/o drenaje), infecciones leves (aquellas que no cumplen los criterios de gravedad), toxicidad relacionada con los tratamientos quimioterápicos, necesidad de cambio de dosis de los esquemas terapéuticos, mal control del dolor y el requerimiento de aumento de las dosis de analgésicos, así como si la enfermedad oncológica progresó durante este intervalo. Los ingresos programados para procedimientos diagnósticos, intervencionistas o de administración de tratamiento se excluyeron del análisis.

#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete estadístico R, versión 4.1.1 y los paquetes apropiados ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). En el análisis descriptivo, se han utilizado porcentajes para las variables cualitativas y media y desviación o mediana y rango intercuartílico para las cuantitativas, en función de si seguían una distribución normal o no. Se ha comprobado la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El contraste de hipótesis entre variables cuantitativas se ha realizado mediante el test de la t de Student o mediante el test de Mann-Whitney, en función de la normalidad o no de la variable. El contraste de hipótesis entre variables cualitativas se ha efectuado mediante el test de Chi cuadrado. En el análisis de supervivencia, se ha aplicado el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de log-Rank para la comparación. Se ha utilizado un modelo de regresión univariante para determinar la asociación entre las variables clínicas y el estado nutricional. Se ha realizado un análisis multivariante para ajustar el modelo de supervivencia por edad y localización tumoral. Se ha considerado p-valor<0.05 como valor estadísticamente significativo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

#### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DEMOGRÁFICAS

Se reclutaron 165 pacientes (35.2% mujeres) con una edad media de 67 años [RIQ 60;74]. La localización tumoral más predominante fue la colorrectal (n=82; 49.7%). La mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio metastásico (n=114; 69.1%). El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia de forma exclusiva (n=137; 83%). En la mayoría de la muestra, los pacientes presentaban su enfermedad neoplásica en fase estable (n=68; 41.2%) o bien en respuesta (n=51; 30.9%). La duración media del tratamiento fue de 3 meses (Tabla 4).

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas relacionadas con el tumor

Variables		Muestra	Cabeza y cuello	Colorrectal	Digestivo superior	p-valor
Sexo	Hombre	N = 165	N = 19 (11.5%)	N = 82 (49.7%)	N = 64 (38.8%)	0.006
	Mujer	107 (64.8%)	15 (78.9%)	60 (73.2%)	32 (50%)	
Edad		67 [60.0;74.0]	65 [60.0;68.0]	67 [58.2;74.0]	68 [63.0;73.0]	0.371
Estadio	M0	51 (30.9%)	13 (68.4%)	14 (17.1%)	24 (37.5%)	<0.001
	M1	114 (69.1%)	6 (31.6%)	68 (82.9%)	40 (62.5%)	
Tratamiento	QT	137 (83.0%)	4 (21.1%)	78 (95.1%)	55 (85.9%)	<0.001
	QT + RT	20 (12.1%)	9 (47.4%)	3 (3.66%)	8 (12.5%)	
	Inmunoterapia	4 (2.42%)	2 (10.5%)	1 (1.22%)	1 (1.56%)	
	Terapia dirigida	4 (2.42%)	4 (21.1%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Tiempo de tratamiento		3.00 [1.00;7.00]	1.00 [1.00;3.50]	3.00 [1.00;7.00]	3.00 [1.00;7.00]	0.082
Estado actual	En respuesta	51 (30.9%)	1 (5.26%)	25 (30.5%)	25 (39.1%)	<0.001
	Estable	68 (41.2%)	16 (84.2%)	36 (43.9%)	16 (25.0%)	
	En progresión	46 (27.9%)	2 (10.5%)	21 (25.6%)	23 (35.9%)	

QT: quimioterapia; RT: radioterapia

### 5.1.2 CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LA MUESTRA

Del total de la muestra, 77 pacientes presentaban malnutrición de acuerdo con los criterios GLIM (23.6% moderada y 23.03% severa). En el análisis por localización tumoral, se observa que la prevalencia de desnutrición es mayor en los tumores del tracto gastrointestinal superior, con un 59.4%. En segundo lugar, se encuentran los pacientes con tumores en cabeza y cuello, con un 57.9% y, por último, aquellos con menor índice de desnutrición, fueron los colorrectales, con una tasa de 34.2%.

De entre los criterios fenotípicos, destaca que la mayoría de los participantes no presentaban una disminución de su IMC (89.7%) y en los criterios etiológicos, llama la atención que sólo el 17% padecían alguna enfermedad gastrointestinal crónica, siendo la insuficiencia pancreática la más predominante.

También, se evaluaron las diferencias entre los criterios etiológicos y los fenotípicos en las tres localizaciones tumorales. Cumplían algún criterio fenotípico (disminución de IMC o masa muscular, pérdida involuntaria de peso) un 68%, 47% y 75% de los individuos con tumor de cabeza y cuello, colorrectal y del tracto digestivo superior, respectivamente. También, se detectó la presencia de algún criterio etiológico (reducción ingesta alimentaria o presencia de enfermedad gastrointestinal crónica) en el 58% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello, 51% en los colorrectales y 72%, en los tumores del tracto digestivo superior. En ambos escenarios, la diferencia fue estadísticamente significativa con  $p=0.011$  y  $p=0.040$ , respectivamente. El mayor grado de cumplimiento, tanto de los criterios fenotípicos como etiológicos, se produce en los pacientes con tumores del tracto digestivo superior, siendo más predominante, la pérdida involuntaria de peso, la cual puede estar condicionada por las dificultades en la ingesta por la propia localización tumoral (Tabla 5).

**Tabla 5.** Prevalencia de los diferentes criterios fenotípicos y etiológicos dependiendo de la localización tumoral.

CRITERIOS GLIM	Toda la muestra	Cabeza y	Colorrectal	Tracto digestivo	p-valor
		cuello		superior	
	N=165	N=19	N=82	N=64	
<b>CRITERIOS FENOTÍPICOS</b>					
<b>Pérdida involuntaria de peso</b>					<b>0.018</b>
<b>No</b>	91 (55.2%)	13 (68.4%)	53 (64.6%)	25 (39.1%)	
<b>Moderada</b>	37 (22.4%)	4 (21.1%)	15 (18.3%)	18 (28.1%)	
<b>Severa</b>	37 (22.4%)	2 (10.5%)	14 (17.1%)	21 (32.8%)	
<b>IMC disminuido</b>					<b>0.179</b>
<b>No</b>	148 (89.7%)	15 (78.9%)	77 (93.9%)	56 (87.5%)	
<b>Moderado</b>	8 (4.85%)	2 (10.5%)	3 (3.66%)	3 (4.69%)	
<b>Severo</b>	9 (5.45%)	2 (10.5%)	2 (2.44%)	5 (7.81%)	
<b>Reducción masa muscular</b>					<b>0.538</b>
<b>No</b>	117 (70.9%)	11 (57.9%)	62 (75.6%)	44 (68.8%)	
<b>Moderado</b>	28 (17.0%)	5 (26.3%)	12 (14.6%)	11 (17.2%)	
<b>Severo</b>	20 (12.1%)	3 (15.8%)	8 (9.76%)	9 (14.1%)	
<b>Cualquier criterio fenotípico</b>					<b>0.011</b>
<b>No</b>	65 (39.4%)	6 (31.6%)	43 (52.4%)	16 (25.0%)	
<b>Moderado</b>	50 (30.3%)	8 (42.1%)	20 (24.4%)	22 (34.4%)	
<b>Severo</b>	50 (30.3%)	5 (26.3%)	19 (23.2%)	26 (40.6%)	
<b>CRITERIOS ETIOLÓGICOS</b>					
<b>Reducción ingestión alimentaria</b>	79 (47.9%)	11 (57.9%)	34 (41.5%)	34 (53.1%)	<b>0.244</b>
<b>Enfermedad gastrointestinal crónica</b>	28 (17.0%)	5 (26.3%)	3 (3.66%)	20 (31.2%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cualquier criterio etiológico</b>	99 (60.0%)	11 (57.9%)	42 (51.2%)	46 (71.9%)	<b>0.040</b>

Diagnóstico de malnutrición según los criterios GLIM					0.020
<b>Desnutrición moderada</b>	39 (23.6%)	7 (36.8%)	13 (15.9%)	19 (29.7%)	
<b>Desnutrición severa</b>	38 (23.0%)	4 (21.1%)	15 (18.3%)	19 (29.7%)	

Los datos se muestran por % de casos y el p-valor, para la valoración de la diferencia.

También, se ha explorado la relación del diagnóstico de malnutrición con las características basales de la población. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre malnutrición y el sexo o la edad de los pacientes, el estadio tumoral, el tipo de tratamiento ni el tiempo de tratamiento. Por el contrario, sí que se observó relación entre la localización tumoral y el estado de la enfermedad oncológica con el diagnóstico de malnutrición. Estos resultados pueden verse en la tabla 6.

**Tabla 6.** Características demográficas y clínicas en relación con el diagnóstico de malnutrición, definido por los criterios GLIM

Variables		N = 88	Malnutrición	Malnutrición	p-valor
			moderada		
Sexo	Hombre	61 (69.3%)	22 (56.4%)	24 (63.2%)	0.361
	Mujer	27 (30.7%)	17 (43.6%)	14 (36.8%)	
<b>Edad</b>		66.5 [59.8;74.2]	66.0[63.0;69.0]	69.0[59.5;74.0]	0.711
Localización tumoral	Cabeza y cuello	8 (9.09%)	7 (17.9%)	4 (10.5%)	0.020
	Colorrectal	54 (61.4%)	13 (33.3%)	15 (39.5%)	
	Tracto digestivo superior	26 (29.5%)	19 (48.7%)	19 (50.0%)	
Estadio	M0	24 (27.3%)	15 (38.5%)	12 (31.6%)	0.451
	M1	64 (72.7%)	24 (61.5%)	26 (68.4%)	
Tratamiento	QT	75 (85.2%)	30 (76.9%)	32 (84.2%)	0.309
	QT + RT	7 (7.95%)	8 (20.5%)	5 (13.2%)	
	Inmunoterapia	2 (2.27%)	1 (2.56%)	1 (2.63%)	
	Terapia dirigida	4 (4.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
<b>Tiempo de tratamiento</b>		3.00 [1.00;7.25]	3.00[1.50;6.50]	2.00[1.00;6.00]	0.907
Estado actual	En respuesta	34 (38.6%)	10 (25.6%)	7 (18.4%)	<0.001
	Estable	42 (47.7%)	14 (35.9%)	12 (31.6%)	
	En progresión	12 (13.6%)	15 (38.5%)	19 (50.0%)	

Los datos se muestran por % de casos y el p-valor, para la valoración de la diferencia. QT: quimioterapia; RT: radioterapia

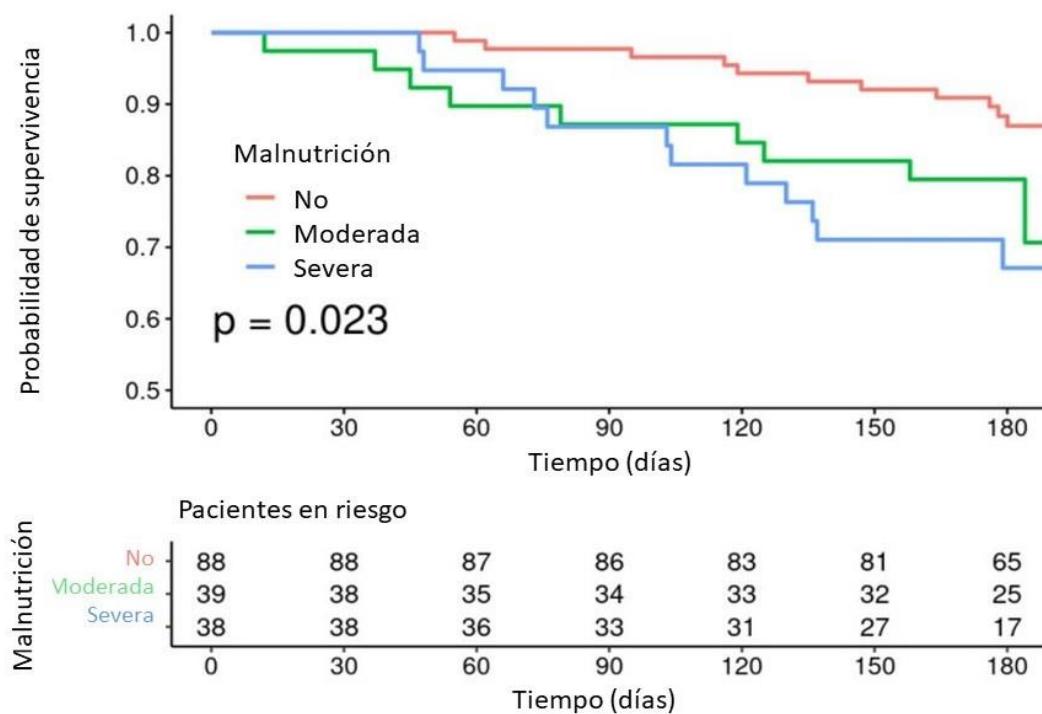
## 5.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL

El análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier (Figura 5) demuestra una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a 6 meses, dependiendo del estado nutricional del paciente ( $p=0.023$ ).

En los modelos univariantes de Cox, se confirmó que la malnutrición severa incrementa en aproximadamente 3 veces el riesgo de mortalidad ( $HR=2.98$ ; IC 95%= $1.31-6.75$ ;  $p=0.003$ ), comparado con los pacientes no malnutridos. En caso de malnutrición moderada, el efecto que se encontró fue neutral ( $HR=2.04$ ; IC 95%= $0.85-4.92$ ;  $p=0.11$ ).

La asociación entre mortalidad y malnutrición severa se mantuvo tras incluir, en el análisis de regresión multivariante de Cox, la edad y localización tumoral como cofactores ( $HR=2.41$ ; IC 95%= $1.03-5.59$ ;  $p=0.041$ ).

**Figura 5.** Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia global, según el estado nutricional diagnosticado por los criterios GLIM



### 5.3 COMPLICACIONES A 6 MESES

Se han evaluado las implicaciones a 6 meses del diagnóstico de malnutrición de acuerdo con los criterios GLIM.

En los pacientes malnutridos, existe un riesgo incrementado de más de tres veces de requerir hospitalización ( $p<0.001$ ) y de desarrollar una infección grave ( $p=0.002$ ). La malnutrición también tiene un gran impacto en el control del dolor. De hecho, el riesgo de un mal control del dolor es tres veces superior en los pacientes malnutridos ( $p<0.001$ ) respecto a los no malnutridos. Además, conlleva un riesgo cuatro veces superior de la necesidad de incremento de la medicación analgésica ( $p<0.001$ ).

En cuanto a las implicaciones con los esquemas quimioterápicos, el riesgo de toxicidad y discontinuación del tratamiento está aumentado en más del 2.5 en los pacientes diagnosticados de malnutrición ( $p=0.044$ ;  $p=0.011$ , respectivamente).

En cuanto a la evolución de la enfermedad tumoral, los pacientes con malnutrición tienen un riesgo de cerca del doble de presentar una progresión tumoral ( $p=0.049$ ), respecto a los no malnutridos. En términos de supervivencia a 6 meses del reclutamiento, el 87.4% de los individuos no malnutridos seguían con vida, comparado con el 71.4% de los pacientes malnutridos ( $p=0.012$ ) (Tabla 7).

**Tabla 7.** Impacto en el riesgo de aparición de complicaciones en los pacientes oncológicos, según el estado nutricional definido por los criterios GLIM.

	No malnutrición N=95	Malnutrición N=70	OR	p-valor
<b>Admisión en el Servicio de Urgencias</b>	42 (44.2%)	41 (58.6%)	1.78 [0.95;3.35]	0.071
<b>Hospitalización</b>	19 (20.0%)	35 (50.0%)	3.95 [2.00;8.01]	<0.001
<b>Infección grave</b>	12 (12.6%)	23 (32.9%)	3.34 [1.54;7.57]	0.002
<b>Infección leve</b>	26 (27.4%)	23 (32.9%)	1.30 [0.66;2.55]	0.452
<b>Mal control del dolor</b>	26 (27.4%)	40 (57.1%)	3.50 [1.83;6.83]	<0.001
<b>Aumento de la dosis de opiáceos</b>	19 (20.0%)	37 (52.9%)	4.42 [2.24;8.99]	<0.001
<b>Toxicidad</b>	76 (80.0%)	64 (91.4%)	2.61 [1.03;7.65]	0.044
<b>Toxicidad gastrointestinal</b>	49 (51.6%)	44 (62.9%)	1.58 [0.84;3.00]	0.153
<b>Toxicidad hematológica</b>	19 (20.0%)	25 (35.7%)	2.21 [1.10;4.52]	0.027
<b>Toxicidad neurológica</b>	37 (38.9%)	26 (37.1%)	0.93 [0.49;1.76]	0.817
<b>Disminución o discontinuación del tratamiento</b>	60 (63.2%)	57 (81.4%)	2.53 [1.23;5.44]	0.011
<b>Progresión tumoral</b>	29 (30.5%)	32 (45.7%)	1.91 [1.00;3.65]	0.049
<b>Supervivencia a 6 meses</b>	83 (87.4%)	50 (71.4%)	0.37 [0.16;0.81]	0.012

OR: Odds ratio con intervalo de confianza del 95%. p-valor en regresión logística

## 6. DISCUSIÓN

La malnutrición está implicada en el desarrollo de múltiples complicaciones en los pacientes oncológicos, como un mayor riesgo de toxicidad al tratamiento, empeoramiento de su supervivencia global o deterioro de su calidad de vida (12,13). Son muchas las herramientas disponibles para el diagnóstico de desnutrición, pero presentan una elevada variabilidad (23). Por dicho motivo, se elaboraron los criterios GLIM para el diagnóstico de malnutrición, intentando hacer más homogéneo el diagnóstico y también, incluir el impacto de la enfermedad subyacente (24).

Varios estudios han evaluado su capacidad diagnóstica en diferentes poblaciones (34-36). Recientemente, se ha comprobado su sensibilidad en el diagnóstico precoz de malnutrición, en una población oncológica, con respecto a los criterios disponibles previamente, como los ESPEN (25).

No obstante, existe poca evidencia disponible que relacione el diagnóstico de malnutrición, definido por los nuevos criterios GLIM, con el riesgo de aparición de complicaciones. Los estudios publicados hasta la fecha se centran en poblaciones oncológicas específicas según su contexto, intrahospitalario principalmente (31,32), localización tumoral (gástrico, esofágico, pulmonar) (26-29) o la edad (30).

La prevalencia de malnutrición en los pacientes oncológicos difiere según la localización tumoral, siendo mayor en los tumores de cabeza y cuello y tracto digestivo superior, respecto al resto de localizaciones, como la colorrectal (7-10). Por dicho motivo, se reclutaron pacientes con tumores de las tres localizaciones, ya que se pretendía evaluar la capacidad diagnóstica de los criterios GLIM en varios grupos con diferentes predisposiciones a la desnutrición. Esta particularidad no se ha evaluado en los demás estudios (30,32,33).

En nuestra población, el diagnóstico de malnutrición no se relacionó con ninguna variable demográfica (edad, sexo), el estadio tumoral, el tiempo de evolución o el tipo de tratamiento empleado. En consonancia con lo descrito en la literatura, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la malnutrición y la progresión de la enfermedad tumoral (7,8,10). Este resultado se puede explicar, al menos en parte, porque la progresión tumoral en sí mismo es un criterio diagnóstico etiológico en el diagnóstico mediante los criterios GLIM. Además, como se ha explicado previamente, la progresión tumoral aumenta la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que forman parte de la fisiopatología de la caquexia tumoral.

La prevalencia de desnutrición en los tumores del tracto gastrointestinal superior y del área de cabeza y cuello fue mayor a la de los pacientes con cáncer colorrectal en la población estudiada. Estos resultados son congruentes con la literatura disponible (7,10). En este grupo de pacientes es donde se evidenció una pérdida de peso involuntaria más marcada, resultados también compatibles con la evidencia disponible (10). Este hecho, probablemente, esté relacionado con las dificultades en la ingesta de nutrientes que conlleva la localización del propio tumor y sus consiguientes complicaciones locales.

En nuestro estudio, se comprobó que la malnutrición diagnosticada por GLIM tiene un claro impacto en la evolución clínica de los pacientes, prediciendo un aumento del riesgo de prácticamente todos los eventos estudiados a 6 meses.

En los pacientes con malnutrición, se observó una tendencia a una mayor necesidad de atención en urgencias hospitalarias, aunque no se alcanzó la significación estadística. Por el contrario, esta significación sí que se alcanzó en los ingresos hospitalarios.

La susceptibilidad a padecer infecciones graves (considerando como tales aquellas que requieran hospitalización, drenaje y/o antibioterapia intravenosa) fue mayor en los pacientes malnutridos, aunque dicha diferencia no se detectó en el caso de las infecciones leves. Esto puede deberse a que el estado de malnutrición provoca, entre otras cosas, una disfunción

inmunitaria, cambios en la microbiota intestinal (como una disminución del recuento linfocitario en las placas de Peyer del intestino delgado), así como alteraciones en diversas hormonas, como la leptina. Esta hormona, mencionada previamente en su implicación en la caquexia tumoral, se encarga de comunicar el estado nutricional del huésped al hipotálamo y al sistema inmunitario. Su déficit conlleva una pérdida de la inmunidad celular, ya que se reduce la actividad fagocítica. Además, la menor expresión de su receptor en las membranas celulares de los linfocitos T, produce una reducción del número de estas células y menor diferenciación de los linfocitos T a las estirpes Th1 y Th17, aumentando la susceptibilidad a las infecciones intracelulares (37-39).

En nuestro estudio, los pacientes malnutridos mostraron también, tres veces más riesgo de presentar mal control del dolor, con incremento de los requerimientos de la medicación analgésica. El dolor está relacionado con un mayor riesgo de malnutrición, ya que contribuye a una menor ingesta alimentaria, especialmente en los tumores del tracto digestivo superior, debido a su localización (40,41). No obstante, existe poca evidencia disponible sobre la relación inversa, acerca de si la malnutrición está implicada con un mayor riesgo de aparición del dolor o su empeoramiento. En nuestro estudio, los datos sí sugieren que la malnutrición en los pacientes oncológicos es un factor independiente de mal control del dolor. Esto podría explicarse por un descenso del umbral de percepción del estímulo doloroso en los pacientes malnutridos (40).

En cuanto a la toxicidad relacionada con los tratamientos quimioterápicos, la malnutrición implicó un riesgo incrementado de desarrollarla y, por consiguiente, un mayor riesgo de discontinuación del tratamiento o de reducción de dosis, en consonancia con la literatura disponible (42-44). El incremento de la toxicidad en este escenario se atribuye a alteraciones en la distribución, el metabolismo y el aclaramiento de los tratamientos quimioterápicos, ocasionado por el desequilibrio del tejido libre de grasa y el tejido adiposo, dos de las principales localizaciones de distribución de los fármacos (43). Cabe señalar la importancia de esta relación,

ya que el incremento de la toxicidad farmacológica puede conllevar un infratratamiento que, a su vez, puede tener un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes oncológicos.

Los pacientes con malnutrición, diagnosticados según los criterios GLIM, presentaron un mayor riesgo de progresión tumoral. Estos dos escenarios se encuentran estrechamente interconectados, puesto que la progresión tumoral implica una exacerbación de una condición hipercatabólica basal, con un mayor consumo energético por la replicación de las células neoplásicas, contribuyendo a la desnutrición. No obstante, según los datos obtenidos en este estudio, un estado nutricional deficiente puede aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad oncológica. Probablemente, la malnutrición, tal y como se ha mencionado previamente, induce una disfunción del sistema inmunitario, lo que facilita la evasión de los mecanismos de regulación del sistema inmune por parte de las células neoplásicas. Además, como se ha explicado en el párrafo anterior, los pacientes con malnutrición eran más propensos a tener que reducir las dosis de tratamiento, lo que hace que su régimen terapéutico haya sido en ocasiones subóptimo.

Por último, en relación con el aumento del riesgo de padecer todas las complicaciones previamente referidas, la malnutrición severa, siguiendo los criterios GLIM, predijo una mayor mortalidad a seis meses. Este hallazgo, aplicando análisis multivariantes, fue independiente de la localización tumoral o de la edad. La capacidad predictiva de los criterios GLIM se mantiene en localizaciones tumorales con diferentes prevalencias de malnutrición, confirmando su utilidad en el diagnóstico precoz de malnutrición en la población oncológica, con diversidad de riesgo nutricional.

Las fortalezas de este estudio residen en la valoración de una muestra heterogénea, con inclusión de varias localizaciones tumorales con prevalencias de malnutrición diversas y, la realización de un estudio prospectivo en pacientes en régimen ambulatorio, los cuales *per se* no disponen de un riesgo nutricional incrementado respecto a los pacientes hospitalizados. No

obstante, se trata de un estudio unicéntrico, lo que conlleva problemas de extrapolación en diferentes poblaciones y limita la posibilidad del análisis de sub-grupos, con una muestra limitada y un período de seguimiento corto.

La novedad que aporta este trabajo, con los resultados expuestos, respecto a la literatura actual, es ser el primero en demostrar la capacidad predictiva de complicaciones, incluida la progresión tumoral, y mortalidad de los criterios GLIM de malnutrición en una muestra con diferentes prevalencias de malnutrición y en régimen ambulatorio. Además, confirma la importancia de la detección precoz del diagnóstico y tratamiento de la malnutrición en los pacientes oncológicos, por sus implicaciones en la calidad de vida y en la evolución de la enfermedad.

## 7. CONCLUSIONES

- La prevalencia de malnutrición en pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento activo con tumores del área de cabeza y cuello y tracto digestivo superior es mayor a la de los colorrectales.
- La malnutrición se relaciona con el estado de la enfermedad tumoral, siendo más frecuente en el escenario de progresión de la enfermedad oncológica.
- Los pacientes oncológicos en tratamiento activo con régimen ambulatorio que presentan malnutrición tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones como la necesidad de hospitalización, desarrollo de infecciones graves, mal control del dolor, toxicidad farmacológica, discontinuación del tratamiento y progresión tumoral.
- Los pacientes oncológicos en tratamiento ambulatorio que presentan malnutrición por criterios GLIM tienen una menor supervivencia global con respecto a los no malnutridos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr*. 2008;27(5):706–16.
2. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):619–35.
3. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13(6):1980.
4. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):862–71.
5. Pin F, Barreto R, Couch ME, Bonetto A, O’Connell TM. Cachexia induced by cancer and chemotherapy yield distinct perturbations to energy metabolism: Metabolic changes in cachexia from cancer or chemotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):140–54.
6. Amrute-Nayak M, Pegoli G, Holler T, Lopez-Davila AJ, Lanzuolo C, Nayak A. Chemotherapy triggers cachexia by deregulating synergistic function of histone-modifying enzymes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(1):159–76.
7. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010;102(6):966–71.
8. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr*. 2005;24(5):801–14.

9. Jager-Wittenhaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, Bijzet J, Langendijk JA, van der Laan B, et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: an exploratory study. *Nutrition*. 2017;35:114–118.
10. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1000 outpatients. SCRINIO Working Group. *Support Care Cancer*. 2009;17(3): 279–284.
11. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):429–35.
12. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer cachexia: Its mechanism and clinical significance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8491.
13. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021;6(3):100092.
14. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335–40.
15. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):754-62.
16. Ni J, Zhang L. Cancer cachexia: Definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5597–605.
17. Siddiqui JA, Pothuraju R, Jain M, Batra SK, Nasser MW. Advances in cancer cachexia: Intersection between affected organs, mediators, and pharmacological interventions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(2):188359.
18. Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;15(1):9–20.

19. Conte E, Bresciani E, Rizzi L, Cappellari O, De Luca A, Torsello A, et al. Cisplatin-induced skeletal muscle dysfunction: Mechanisms and counteracting therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1242.
20. Moreira-Pais A, Ferreira R, Gil da Costa R. Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: Mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life Sci.* 2018;208:1–9.
21. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275–83.
22. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, et al. Sarcopenia, malnutrition, and cachexia: Adapting definitions and terminology of nutritional disorders in older people with cancer. *Nutrients.* 2021;13(3):761.
23. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, Maciel-Bravo L, Gonzales-Carhuancho A, Duran X, et al. ASPEN-AND-ESPEN: A postacute-care comparison of the basic definition of malnutrition from the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Academy of Nutrition and Dietetics with the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definition. *Clin Nutr.* 2019;38(1):297–302.
24. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1–9.
25. Gascón-Ruiz M, Casas-Deza D, Torres-Ramón I, Zapata-García M, Alonso N, Sesma A, et al. GLIM vs ESPEN criteria for the diagnosis of early malnutrition in oncological outpatients. *Clin Nutr.* 2021;40(6):3741–7.

26. Xu L Bin, Shi MM, Huang ZX, Zhang WT, Zhang HH, Shen X, et al. Impact of malnutrition diagnosed using Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria on clinical outcomes of patients with gastric cancer. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2022;46(2):385-394.
27. Xu L-B, Mei T-T, Cai Y-Q, Chen W-J, Zheng S-X, Wang L, et al. Correlation between components of malnutrition diagnosed by Global Leadership Initiative on malnutrition criteria and the clinical outcomes in gastric cancer patients: A propensity score matching analysis. *Front Oncol.* 2022;12:851091.
28. Okada G, Matsumoto Y, Habu D, Matsuda Y, Lee S, Osugi H. Relationship between GLIM criteria and disease-specific symptoms and its impact on 5-year survival of esophageal cancer patients. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5072-8.
29. Yin L, Lin X, Li N, Zhang M, He X, Liu J, et al. Evaluation of the Global Leadership Initiative on malnutrition criteria using different muscle mass indices for diagnosing malnutrition and predicting survival in lung cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(3):607-17.
30. Zhang X, Tang M, Zhang Q, Zhang KP, Guo ZQ, Xu HX, et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1224-32.
31. Liu C, Lu Z, Li Z, Xu J, Cui H, Zhu M. Influence of malnutrition according to the GLIM criteria on the clinical outcomes of hospitalized patients with cancer. *Front Nutr.* 2021;8:774636.
32. Contreras-Bolívar V, Sánchez-Torralvo FJ, Ruiz-Vico M, González-Almendros I, Barrios M, Padín S, et al. GLIM criteria using hand grip strength adequately predict six-month mortality in cancer inpatients. *Nutrients.* 2019;11(9):2043.
33. De Groot LM, Lee G, Ackerie A, van der Meij BS. Malnutrition screening and assessment in the cancer care ambulatory setting: Mortality predictability and validity of the

- patient-Generated Subjective Global Assessment Short form (PG-SGA SF) and the GLIM criteria. *Nutrients*. 2020;12(8):2287.
34. Steer B, Loeliger J, Edbrooke L, Deftereos I, Laing E, Kiss N. Malnutrition prevalence according to the GLIM criteria in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment. *Nutrients*. 2020;12(11):3493.
35. Shimizu A, Maeda K, Honda T, Ishida Y, Ueshima J, Nagami S, et al. Comparison between the Global Leadership Initiative on Malnutrition and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definitions for the prevalence of malnutrition in geriatric rehabilitation care. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(12):1221-7.
36. Theilla M, Rattanachaiwong S, Kagan I, Rigler M, Bendavid I, Singer P. Validation of GLIM malnutrition criteria for diagnosis of malnutrition in ICU patients: An observational study. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3578–84.
37. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. *Front Immunol*. 2018;9:1055.
38. Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med*. 2007;4(5):e115.
39. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1582-8.
40. Kapała A, Lange E. Possibility of pain reduction by dietary intervention in patients with advanced cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 1:18–22.
41. Omlin A, Blum D, Wierecky J, Haile SR, Ottery FD, Strasser F. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(1):55–61.

42. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2107–18.
43. Ryan AM, Prado CM, Sullivan ES, Power DG, Daly LE. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition*. 2019;67-68:110539.
44. Klute KA, Brouwer J, Jhawer M, Sachs H, Gangadin A, Ocean A, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis. *Eur J Cancer*. 2016;63:189-200.