

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Propuesta de intervención multimodal de prehabilitación
para la preservación del estado nutricional en pacientes con
cáncer esofágico.

Autora: Carla Feliu Carracedo

Tutora: Laura Pérez Cervera

Curso 2023 – 2024

ÍNDICE

1.	Resumen.....	p.2
2.	<i>Abstract</i>	p.3
3.	Antecedentes del tema y situación actual.....	p.4
4.	Objetivos de desarrollo sostenible.....	p.9
5.	Hipótesis de la investigación.....	p.10
6.	Objetivos de la investigación.....	p.11
7.	Diseño y metodología justificada.....	p.11
7.1.	Diseño de estudio.....	p.11
7.2.	Población objetivo y muestra.....	p.12
7.3.	Criterios de selección.....	p.12
7.4.	Técnicas de recolección de datos.....	p.13
7.5.	Detalles sobre cómo se llevará a cabo la investigación/intervención.....	p.14
7.6.	Procedimientos éticos.....	p.17
7.7.	Instrumentos de medición.....	p.18
7.7.1.	Descripción de los instrumentos para medir variables.....	p.18
7.7.2.	Justificación de la elección de los instrumentos.....	p.19
7.8.	Plan de análisis estadístico.....	p.20
7.8.1.	Métodos estadísticos específicos para analizar los datos.....	p.20
7.8.2.	Justificación de la elección de los métodos.....	p.21
8.	Cronograma.....	p.23
9.	Equipo de trabajo y funciones.....	p.24
10.	Presupuesto (recursos financieros necesarios).....	p.24
11.	Impacto y aplicación práctica.....	p.25
12.	Limitaciones y consideraciones éticas.....	p.27
12.1.	Identificación y discusión de posibles limitaciones del estudio.....	p.27
12.2.	Consideraciones éticas y medidas para abordarlas.....	p.27
13.	Conclusiones.....	p.28
14.	Bibliografía.....	p.29
15.	Anexos.....	p.32

1. **RESUMEN**

Introducción: El estado nutricional de los pacientes con cáncer esofágico es crucial, con una prevalencia de desnutrición que llega a afectar al 57% de los diagnosticados. La caquexia cancerosa, que implica pérdida de masa muscular y peso corporal severa, impacta al 50% de estos pacientes y hasta el 80% en casos avanzados. La sarcopenia, asociada con peor evolución y supervivencia, resalta la necesidad de intervenciones multimodales.

La prehabilitación, que incluye nutrición, ejercicio y apoyo psicológico, ha demostrado mejorar la condición física y mental de los pacientes antes del tratamiento anticancerígeno. Esta estrategia optimiza la ingesta calórica y proteica, mejora la absorción de nutrientes y controla los síntomas gastrointestinales. Los suplementos nutricionales orales (SNO) enriquecidos con ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA), han mostrado beneficios en la composición corporal y el apetito, aunque se requiere más investigación para confirmar su efectividad.

Objetivo: Evaluar el impacto de un programa integral de prehabilitación, que incluye suplementación oral enriquecida con EPA, un plan de ejercicio físico y un abordaje psicosocial, en la preservación del estado nutricional en pacientes con cáncer esofágico normonutridos, pre caquéticos o en fase de caquexia.

Metodología: Ensayo clínico de carácter prospectivo, aleatorizado y controlado. Los participantes, todos diagnosticados con cáncer esofágico y con un tratamiento anticancerígeno determinado, serán divididos aleatoriamente en dos grupos Grupo A (intervención): Recibirá una prehabilitación que comenzará 2 semanas antes del inicio del tratamiento anticancerígeno. Este grupo será monitoreado durante 8 semanas. Grupo B (control): Seguirá el protocolo de intervención estándar vigente en el hospital.

Palabras clave: Estado nutricional, cáncer esofágico, caquexia, intervención multimodal, prehabilitación.

2. **ABSTRACT**

Introduction: The nutritional status of patients with esophageal cancer is crucial, with a prevalence of malnutrition affecting up to 57% of those diagnosed. Cancer cachexia, which involves severe loss of muscle mass and body weight, impacts 50% of these patients and up to 80% in advanced cases. Sarcopenia, associated with worse outcomes and survival, highlights the need for multimodal interventions.

Prehabilitation, which includes nutrition, exercise, and psychological support, has been shown to improve the physical and mental condition of patients before anticancer treatment. This strategy optimizes caloric and protein intake, improves nutrient absorption, and controls gastrointestinal symptoms. Oral nutritional supplements (ONS) enriched with omega-3 fatty acids, such as eicosapentaenoic acid (EPA), have shown benefits in body composition and appetite, although further research is required to confirm their effectiveness.

Objective: To assess the impact of a comprehensive prehabilitation program, including EPA-enriched oral supplementation, a physical exercise plan, and a psychosocial approach, on the preservation of nutritional status in patients with esophageal cancer who are well-nourished, pre-cachectic, or in the cachexia phase.

Methodology: Prospective, randomized, and controlled clinical trial. Participants, all diagnosed with esophageal cancer and with a determined anticancer treatment, will be randomly divided into two groups: Group A (intervention): Will receive prehabilitation starting 2 weeks before the initiation of anticancer treatment and will be monitored for 8 weeks. Group B (control): Will follow the standard intervention protocol in the hospital.

Keywords: Nutritional status, esophageal cancer, cachexia, multimodal intervention, prehabilitation.

3. ANTECEDENTES DEL TEMA Y SITUACIÓN ACTUAL

El estado nutricional del paciente oncológico es una cuestión compleja que se viene estudiando desde hace décadas, particularmente, por la alta frecuencia de desnutrición. Según los estudios realizados a nivel mundial, su prevalencia oscila entre un 20% y un 70% en este tipo de pacientes, rango establecido por factores como la edad, el tipo de cáncer y su estadio (Arends, J et al.). [1] Siendo entre un 10% y un 20% la causa de muerte (Muscaritoli, M et al) [2], el cáncer gastroesofágico supone el cuarto tumor en incidencia y el segundo en mortalidad a nivel mundial. Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, este 2024 se estima una aparición de 2.269 casos nuevos de cáncer esofágico en España, siendo 1.850 varones y 429 mujeres. [3] La gravedad del impacto sobre el estado nutricional es muy alta, ya que la malnutrición alcanza valores del 57% de los casos diagnosticados de cáncer esofágico (Botella, JI et al). [4] La desnutrición se agrava en fases avanzadas del tratamiento y, se desarrolla directamente por la misma enfermedad (afectación mecánica que recae sobre el tracto digestivo) e indirectamente por el tratamiento anticancerígeno (Molina Villaverde, R et al). [5]

Caquexia cancerosa

El impacto directo del cáncer esofágico sobre el estado nutricional del paciente, conlleva el desarrollo de una condición conocida como caquexia cancerosa que se caracteriza por una pérdida de peso significativa y afectaciones a nivel de la masa muscular (Miján de la Torre, A et al) [6]. El riesgo de desarrollar caquexia cancerosa es del 50% [6] y, puede llegar a cifras más elevadas en casos avanzados y terminales, suponiendo un 80% de los casos totales [7]. Se estima que 1 de cada 3 pacientes con cáncer mueren a lo largo del proceso caquético. [5] Se presenta en muchos tipos de cáncer como en el de páncreas, el gástrico, el de pulmón, el de cabeza y cuello, el de esófago y el colorrectal. [7]

En 2011, la revista Lancet Oncology (Fearon K et al) publicó el consenso que establecía una definición y clasificación de la caquexia en pacientes oncológicos. [8] Fue definido, como un “síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida continuada de masa muscular esquelética (MME) con o sin pérdida de masa adiposa, que cursa con una disminución de la función física, una tolerancia reducida a la terapia anticancerígena y una menor supervivencia”. [8] Destaca un balance de proteínas y energía negativo, combinado con la reducción de la ingesta oral y la alteración de factores metabólicos. [5,8]

La caquexia cancerosa se divide en tres etapas (no todos los pacientes pasan por todas): pre caquexia, caquexia y caquexia refractaria [8]:

- Pre caquexia: se dan los primeros signos clínicos y metabólicos. Se presenta una pérdida de peso involuntaria (PPI) de $\leq 5\%$ que puede ser agravada si se combina con factores como una reducción de la ingesta, mayor inflamación sistémica, baja

tolerancia al tratamiento cancerígeno, etc. Es la etapa clave para iniciar la intervención nutricional y evitar su progresión.

- Caquexia: se establece cuando, o bien, existe una PPI >5% en los últimos 6 meses, o bien, presenta un índice de masa corporal (IMC) de <20 kg/m² combinado con una PPI >2%, o bien, presenta sarcopenia y una PPI >2%.
- Caquexia refractaria: se determina en fases avanzadas del cáncer en las que existe una muy baja o nula respuesta al tratamiento anticancerígeno y una progresión irreversible. A nivel nutricional, se propone aliviar las complicaciones y controlar la sintomatología. [8]

Masa muscular

La pérdida de masa muscular esquelética y de función muscular, definida como sarcopenia, es un componente importante de la caquexia y se asocia con una peor evolución y menor supervivencia (*Li, S et al*). [9] La desnutrición en pacientes que vayan a recibir radioterapia o quimioterapia, reduce significativamente la tolerancia y la respuesta al tratamiento [9]. Las herramientas de detección simple, que solamente consideran el peso y el IMC para evaluar la pérdida de masa muscular y grasa, no logran identificar a muchos pacientes con una composición corporal alterada y con un riesgo nutricional grave (*Ryan, AM et al*). [10] Es crucial desarrollar y aplicar una intervención adecuada que incluya otros parámetros analíticos y funcionales. Por ejemplo, la fuerza de agarre; ya que proporciona una evaluación de la función muscular mediante el uso de un dinamómetro digital de agarre manual. [10,11]

Con la caquexia se inicia un proceso inflamatorio con alta producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). [1] Aunque su papel principal es eliminar las células tumorales, terminan desviando el equilibrio metabólico a un estado de catabolismo. [1,6] Este catabolismo es el que causa la degradación del tejido muscular y en algunos casos adiposo, agravando la caquexia. [12] Además, estos marcadores inflamatorios, también se involucran en el control del apetito y la sensación de fatiga que se traduce en un estado de cansancio, debilidad y fragilidad con mayor propensión a las infecciones, empeorando el cuadro clínico del paciente. [5]

Intervención nutricional

La caquexia no se resuelve con la alimentación convencional, sino que requiere una intervención nutricional con el objetivo de recuperar la pérdida de peso y la masa magra. [7] Es necesario realizar un cribado desde el diagnóstico para evaluar el estado nutricional, definir la intervención, el seguimiento y prevenir el empeoramiento. [4] Además, en el cáncer gastroesofágico, la capacidad de alimentación puede verse afectada de manera significativa debido a la aparición de disfagia, obstrucciones del tubo digestivo, pérdida de apetito, etc. [4] Estos factores contribuyen al deterioro del estado nutricional del paciente. Se ha observado que los pacientes que no reciben este soporte presentan menor ganancia de peso y peor estado

nutricional. Se recomienda evaluar una posible disfagia y educar para conseguir una buena función deglutoria durante el empleo de la nutrición enteral. [4]

Según el consenso sobre el manejo de la desnutrición asociada a las neoplasias gástricas y esofágicas, el soporte nutricional no se debería usar de forma sistemática como un complemento del tratamiento neoadyuvante [4, 13]. En su lugar, se debería pautar suplemento nutricional oral (SNO) a aquellos pacientes desnutridos, o bien, en los que se pueda prevenir una disminución de la ingesta o absorción de los nutrientes, o bien, en aquellos que no llegan a cubrir los requerimientos calórico-proteicos a través de la ingesta oral. [4, 5] En concreto, se sugiere emplear un soporte nutricional unos 10-14 días antes del inicio del tratamiento con quimioterapia o radioterapia [4]. Se ha evidenciado que mediante los SNO hay mayor ganancia de peso, aumento del IMC y mayor puntuación en el cribado nutricional de Valoración Global Subjetiva Generada para el Paciente (VGS-GP). [1] La ingesta proteica debe ser superior a 1 g/kg/día e intentar cubrir incluso 1,5 g/kg/día [4].

Alternativas nutricionales

La ESPEN apoya que los SNO enriquecidos con ácidos grasos omega-3, específicamente el ácido eicosapentaenoico (EPA), sean estudiados por su implicación en la reversión del catabolismo proteico, la inflamación sistémica y la recuperación del IMC. [1,2] Sin embargo, se necesita una investigación exhaustiva para establecer una relación causal de mejora entre su ingesta y la evolución del paciente. [1,2]

En el año 2021, las Directrices ESPEN [2], declararon que aunque existen estudios que no han observado mejoras significativas con la administración de estos ácidos grasos, ha habido publicaciones recientes que indican lo contrario. Concluyen que recibir el enriquecimiento en cantidades adecuadas y durante un período de tiempo mayor, conserva la composición corporal y al aumento del apetito, en comparación con aquellos que no lo reciben.[1] El estudio de F.J.G. Muriana [14], sobre los ácidos grasos omega-3 en el paciente oncológico, observa que parecen tener un efecto anticancerígeno, ya que reducen la capacidad proliferativa de las células tumorales y facilitan su autodestrucción. Este aspecto se evidencia en estudios in vitro realizados con células humanas e in vivo con animales de experimentación. Por ejemplo, un estudio de 200 pacientes caquéticos demuestra que un SNO hipercalórico e hiperproteico enriquecido con ácidos grasos omega-3 mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce su PPI, en comparación al grupo control que no recibe el enriquecimiento. [15]

Se han estudiado diferentes dosis de EPA para evaluar la recuperación de la masa magra y del peso corporal; según K C H Fearon, et al. [15], mencionado anteriormente, junto con la revisión liderada por Colomer R, et al. en 2007 [16], se observó que añadiendo 1,5 g de EPA/día en los SNO, el resultado no era destacable. Posteriormente, se ha visto que con dosis de 1,5-4 g de

EPA/día se obtiene mayor beneficio. [16] En concreto, se habla de una aportación mínima de 2 g de EPA/día adicionados a los SNO para lograr un efecto beneficioso (*Planas, M et al*). [17]

Por tanto, es cierto que no se puede afirmar que el EPA sea esencial para la reversión de la caquexia, ya que se trata con pacientes, dosis, recogida de datos y duración de la intervención diferentes. Pero hay suficiente evidencia para sostener la hipótesis de que, a ciertas dosis y tiempos de intervención, puede ser un nutriente clave. [18,19]

Actividad física

En estos pacientes es común observar una disminución de la actividad física, lo que se traduce en una reducción de la masa muscular esquelética y de la función muscular [9]. Es de gran importancia promover el ejercicio físico mediante un plan de entrenamiento estructurado para mejorar la fuerza y la resistencia muscular, así como regular el metabolismo energético y proteico. [10] En los planes de actividad física programados y supervisados se obtienen resultados con mayores beneficios. Entre ellos destaca la mejoría de la fatiga, la calidad de vida, la mejora de la inflamación sistémica, la frecuencia aeróbica y la funcionalidad física. [10, 20]

La Organización Mundial de la Salud, recomienda un mínimo de ≥ 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa por semana y 2-3 sesiones de ejercicio de resistencia por semana. [21]. En el estudio de Sabien H. van Exter, et al. [22], se creó un programa de ejercicio de resistencia y entrenamiento de alta intensidad interválica o también llamado HIIT. Además, se recomendó a los pacientes realizar al menos 60 minutos de ejercicio aeróbico en días sin entrenamiento supervisado, como caminar, ir en bicicleta o nadar. En la misma línea lo hicieron Grigorios Christodoulidis, et al. [23], con ejercicios aeróbicos y ejercicios de fuerza basados en el programa FITT (frecuencia, intensidad, tiempo y tipo). Destacar que en este caso, se adaptó el programa a aquellos pacientes que no podían alcanzar los objetivos para reevaluar la evolución. Laura J Halliday, et al. [11], en su estudio sobre el impacto de la composición corporal en la prehabilitación de pacientes con cáncer esofágico el año 2023, optaron por usar diarios de ejercicio donde los pacientes informaban por sí mismos la frecuencia, duración e intensidad de la actividad física realizada.

Tratamiento y preparación psicológica

El aspecto psicológico en pacientes oncológicos ha sido objeto de numerosas investigaciones que han resaltado su relevancia en el manejo y resultado del tratamiento anticancerígeno. Hay una serie de factores psicológicos que influyen en la supervivencia del paciente, como la ansiedad, la depresión, el estrés, el apoyo social y la calidad de vida. [24] Según el artículo de Pitman A, et al [25], la prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes oncológicos es mucho mayor que en la población general. Sin embargo, del 73% de los pacientes deprimidos con cáncer, solamente un 5% consultan con un profesional de la salud mental [25]. Los efectos

secundarios físicos comunes de la quimioterapia (como vómitos, pérdida de cabello, mucositis, disfagia, etc.) son un factor de estrés psicológico que afecta significativamente a la calidad de vida y a la capacidad para afrontar el tratamiento [25]. Mediante una derivación psicológica, se podría mejorar la adherencia al tratamiento y proporcionar al paciente habilidades y estrategias para afrontar y adaptarse a su situación. [24]

A menudo, estos pacientes pasan desapercibidos por varias razones como la negación del malestar, la atribución de los síntomas a los efectos del tratamiento, la priorización del cuidado médico sobre la atención psicológica, entre otros [24]. En la prehabilitación que propusieron Sabien H van Exter, et al. [22], se sugiere identificar los pacientes en riesgo de afectación psicológica con la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). En este estudio multimodal y coincidiendo con Christodoulidis G, et al [23] los pacientes que presentaban un mayor riesgo, eran referidos a un psicólogo para abordar las ansiedades o preocupaciones que el paciente pudiera tener respecto al diagnóstico, a los síntomas o al tratamiento.

La prehabilitación: ¿La estrategia óptima en el tratamiento del cáncer esofágico?

La prehabilitación, un enfoque integral y proactivo dirigido a mejorar la salud y la capacidad funcional de los pacientes antes de someterse a tratamientos médicos, ha surgido como un elemento crucial en el manejo del cáncer esofágico. Esta estrategia busca optimizar la condición física y mental de los pacientes antes de la cirugía o la terapia multimodal, con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida. [22,23] Esto puede incluir estrategias para aumentar la ingesta de calorías y proteínas, mejorar la absorción de nutrientes, controlar los síntomas gastrointestinales y optimizar la hidratación. De hecho, se aconseja iniciar la prehabilitación tan pronto como se tome la decisión de tratamiento anticancerígeno. [23]

En el año 2022, Sophie K Allen, et al. [26], desarrollaron un programa de prehabilitación multimodal personalizado que consistía en cuatro modalidades diferentes: intervención nutricional, programa de ejercicio físico, apoyo psicológico y programa de cesación del tabaquismo.

Para la intervención nutricional, se analizó el peso corporal, la altura, la fuerza de agarre manual, la masa libre de grasa con un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y un diario alimentario de tres días. Para la valoración del estado nutricional se usó el cribado de VGS-GP en formato corto. Los pacientes recibieron asesoramiento dietético personalizado y SNO para garantizar una ingesta óptima de proteínas y energía. Los requisitos energéticos se calcularon utilizando la fórmula de la OMS con un 30% adicional para tener en cuenta la actividad física. [26] Asegurando una ingesta diaria de proteínas de al menos 1,5 g/kg de peso corporal, coincidiendo con el estudio de Sabien H van Exter, et al. [22]

El programa de ejercicio, fue supervisado por un fisioterapeuta y se centró en el entrenamiento de resistencia de alta intensidad, complementado con ejercicio aeróbico en días sin entrenamiento supervisado. El apoyo psicológico se brindó a los pacientes con riesgo de ansiedad - depresión y, por último, se ofreció un programa de cesación del tabaquismo a fumadores activos. [26]

La prehabilitación resultó en una mejora significativa en la ingesta de proteínas y la adherencia al consumo de SNO. Además, se asoció con una mayor tolerancia a la quimioterapia neoadyuvante y una mejor finalización del tratamiento. [22, 26] Ambos estudios observaron un cambio en los parámetros de composición corporal (peso, IMC, masa muscular esquelética, tejido adiposo visceral, tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo total). No obstante, recomiendan utilizar la masa magra para estimar los requerimientos de proteínas cuando se disponga de medidas de esta. [11,26]

Tras analizar detenidamente la información presentada, se destaca el papel prometedor de la prehabilitación como un abordaje clave para el tratamiento del cáncer esofágico en pacientes con riesgo de desarrollar caquexia cancerosa. Basándonos en lo mencionado, en este trabajo proponemos un plan de prehabilitación que integre un asesoramiento nutricional para cubrir los requerimientos calórico proteicos adecuados, la fomentación de la actividad física y el apoyo psicosocial. Por ello, será necesario realizar un seguimiento continuo del paciente durante y después del tratamiento para monitorear su progreso.

4. OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (ODS) RELEVANTES

ODS 2: Hambre cero

La meta es que para 2030, se pueda poner fin a todas las formas de malnutrición, incluidas la consecución de las metas acordadas internacionalmente sobre el retraso del crecimiento y la emaciación de los niños menores de cinco años, y abordar las necesidades de nutrición de las adolescentes, las mujeres embarazadas y lactantes y las personas de edad.

La intervención nutricional en pacientes con cáncer esofágico aborda la malnutrición, un componente clave de este objetivo, proporcionando estrategias de prehabilitación nutricional para mejorar el estado nutricional de los pacientes.

ODS 3: Salud y bienestar

La meta es reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento, y promover la salud mental y el bienestar.

El estudio se centra en mejorar el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes con cáncer esofágico, lo que puede contribuir a una menor mortalidad y mejor calidad de vida.

ODS 4: Educación de calidad

La meta es aumentar sustancialmente el número de jóvenes y adultos que tienen las competencias necesarias, en particular técnicas y profesionales, para el empleo, el trabajo decente y el emprendimiento.

Aunque indirecto, el estudio puede contribuir al objetivo de educación al generar conocimientos y capacidades en el personal de salud sobre la importancia de la prehabilitación en el tratamiento del cáncer.

ODS 10: Reducción de las desigualdades

La meta es garantizar la igualdad de oportunidades y reducir la desigualdad de resultados, incluso mediante la eliminación de leyes, políticas y prácticas discriminatorias y la promoción de legislaciones, políticas y medidas adecuadas a ese respecto.

Al mejorar el acceso a intervenciones nutricionales y de salud para pacientes con cáncer esofágico, el estudio contribuye a reducir las desigualdades en la atención médica y los resultados de salud.

ODS 17: Alianzas para lograr los objetivos

La meta es mejorar la Alianza Mundial para el Desarrollo Sostenible, complementada por alianzas entre múltiples interesados que movilicen y compartan conocimientos, experiencia, tecnología y recursos financieros, para apoyar el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible en todos los países, en particular los países en desarrollo.

El estudio puede promover alianzas entre instituciones de salud, organizaciones de investigación y otros interesados para compartir conocimientos y recursos, apoyando un enfoque colaborativo para mejorar los resultados de salud en pacientes con cáncer esofágico.

5. HIPÓTESIS

La prehabilitación de pacientes con cáncer esofágico y riesgo nutricional, que involucra la administración de una suplementación oral enriquecida con EPA, un programa de ejercicio físico y un abordaje psicosocial, puede contribuir significativa y positivamente a la preservación del estado nutricional, en comparación con aquellos pacientes que no la reciben.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Evaluar el impacto de un programa integral de rehabilitación, que incluye suplementación oral enriquecida con EPA, un plan de ejercicio físico y un abordaje psicosocial, en la preservación del estado nutricional en pacientes con cáncer esofágico normonutridos, pre caquéticos o en fase de caquexia.

6.2. Objetivos específicos

1. Comparar la mejoría del estado nutricional postintervención entre un grupo que recibe la pauta de rehabilitación multimodal (Grupo A) y un grupo que no la recibe (Grupo B).
2. Investigar si el estado nutricional pre intervención (normnutrido, pre caquético o caquético), influye en la evolución y los resultados a largo plazo de los pacientes con cáncer esofágico.
3. Comparar la evolución de los valores antropométricos y la masa muscular esquelética entre el grupo A y el grupo B al final de la intervención.
4. Estudiar la evolución del proceso inflamatorio mediante las variaciones de los marcadores bioquímicos entre el grupo A y el grupo B al final de la intervención.
5. Registrar la adherencia de los pacientes al programa de rehabilitación mediante cuestionarios de autorreporte, entrevistas y cuadros de asistencia, durante la intervención.

7. DISEÑO Y METODOLOGÍA JUSTIFICADA

7.1. Diseño de estudio.

Desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado controlado de carácter prospectivo que no finalizará hasta llegar al número de sujetos requeridos para cumplir con el tamaño de la muestra. Los participantes serán divididos en dos grupos (A y B) de manera aleatoria una vez se haya realizado el diagnóstico del cáncer esofágico y se haya determinado el tratamiento anticancerígeno a administrar. La pre rehabilitación empieza 2 semanas previo al inicio del tratamiento para los participantes del grupo A (grupo que va a recibir la intervención) y se realizará un seguimiento durante 8 semanas. En cambio, el grupo B seguirá el protocolo de intervención que haya vigente en el hospital. De manera que, se realizará un cribado nutricional y se seguirá a aquellos pacientes que presenten riesgo nutricional o que ya estén desnutridos.

7.2. Población objetiva y muestra.

Pacientes adultos, varones y mujeres entre los 35 y los 65 años, diagnosticados de cáncer esofágico que vayan a recibir tratamiento anticancerígeno de quimioterapia o radioterapia, o bien, que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente.

Con el fin de calcular la muestra necesaria que proporcione un mayor grado de evidencia; se solicitará ayuda a un estadístico para realizar un análisis de varianza poblacional mediante una calculadora de tamaño muestral, como el G Power [27]. Teniendo en cuenta que los resultados lleguen a un rango de confianza del 95% y considerando que habrá un 10% de pérdidas, se calculará la N total. A partir de esta N se realizará un estudio piloto con el 10% de los pacientes sobre esta N.

7.3. Criterios de selección:

A continuación se muestran los criterios de inclusión necesarios para poder participar en la intervención y los criterios de exclusión que pueden suponer una limitación.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos.
- Edad entre 35 y 65 años.
- Diagnóstico de cáncer esofágico, que vayan a recibir QT, RT, o bien, que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente.
- Presentar un valor de 2 en el test Glasgow Prognostic Score (PCR >10 mg/L y albúmina <35 g/L).
- Haber firmado el consentimiento informado (CI).

Criterios de exclusión

- Pacientes que han entrado en estado de caquexia refractaria (cáncer pre terminal) o que presentan una esperanza de vida de ≤ 3 meses.
- Pacientes que reciben algún otro tipo de soporte nutricional (nutrición enteral o nutrición parenteral).
- Pacientes con incapacidad mecánica para la alimentación oral o con baja tolerancia gastrointestinal (disfagia, vómitos recurrentes, etc.).
- Pacientes que siguen un tratamiento antiinflamatorio o de aumento de MME.
- Pacientes con alergia al pescado, ya que el SNO enriquecido contiene EPA, extraído del aceite del pescado o alergia a alguno de los otros componentes de los SNO.
- Cubrir menos de un 80% de los requerimientos energéticos mediante alimentación oral.

7.4. Técnicas de recolección de datos.

La recolección de los datos se realizará en diversos puntos de la intervención para poder medir la evolución de los pacientes de manera adecuada. Concretamente, se realizará en cuatro puntos (como mínimo) del estudio. El primero se realizará en el momento del diagnóstico, una vez el paciente haya sido admitido en el estudio. Estos datos permitirán establecer la situación basal de la que parte el paciente antes de iniciar la pre habilitación y recibir el tratamiento oncológico. Los parámetros se analizarán, en el inicio del tratamiento y cada 2 semanas durante las 8 semanas que va a durar la intervención y se volverán a medir a los 4 y 6 meses. A continuación, se muestran los datos que será necesario recolectar para el posterior análisis de los resultados.

Tabla 1. Recogida datos. Fuente: Elaboración propia.

Datos	Método	Semana						
		2 sem. Pre-Tratamiento	2	4	6	8	16	24
Sexo	Historia clínica - Cuestionario cualitativo	x						
Edad		x						
Tratamiento anticancerígeno		x						
Cribado nutricional	VGS - GP	x	x	x	x	x	x	
Peso corporal	Báscula médica	x	x	x	x	x	x	
Pérdida de peso corporal	Fórmula PP%	x	x	x	x	x	x	
Masa muscular esquelética (MME)	Tomografía Computarizada (TC)	x	x	x	x	x	x	
Fuerza de agarre	Dinamómetro	x	x	x	x	x	x	
PCR y albúmina	Análisis de sangre	x	x	x	x	x	x	
IL-1 β , IL-6, TNF- α		x	x	x	x	x	x	
Nivel inflamación sistémica	Cuestionario GPS	x	x	x	x	x	x	
Actividad física (AF)	Cuestionario GPAQ y cumplimiento pauta	x	x	x	x			
Alimentación oral	Registro 3 días	x	x	x	x			
Cumplimiento pauta SNO	Registro diario	x	x	x	x			
Asistencia a sesión psicología	Registro asistencia	x	x	x	x			

7.5. Detalles sobre cómo se llevará a cabo la investigación/intervención.

La intervención multimodal se llevará a cabo, en el grupo A, en el transcurso de 10 semanas en total. El tratamiento de estos pacientes se divide en tres fases: fase de condicionamiento, fase de intervención y fase de seguimiento, las cuales vamos a desarrollar a continuación (resumen en la figura 1):

Fase de condicionamiento

Se realizará el cribado nutricional VGS - GP a todos los pacientes con cáncer esofágico, para detectar el estado nutricional. En este punto se le propondrá participar en el estudio, dándole una hoja informativa y filtrando aquellos pacientes que poseen algún criterio de exclusión. Una vez el paciente sea admitido, será, clasificado de manera aleatoria en el grupo A o B. Los pacientes del grupo A entrarán en el programa de pre habilitación, y serán seguidos a lo largo del tratamiento oncológico y en su posterior evolución. En cambio, el grupo B va a seguir el protocolo estándar que esté vigente en el hospital en cuestión, que no conste de una intervención integral de pre habilitación, para el seguimiento del estado nutricional.

Tanto en el grupo A como en el grupo B, se tomarán los parámetros analíticos, el peso corporal, la altura y se anotará el tratamiento oncológico que vaya a recibir. Se realizará una TC para analizar la MME inicial y con la ayuda de un dinamómetro se medirá la fuerza de agarre. El grupo A contestará el cuestionario de actividad física GPAQ que permitirá adaptar el ejercicio físico a cada paciente para fomentar la adherencia. En este momento se empieza con la pauta nutricional, el programa de actividad física y se asiste a la primera visita con psicología. En el grupo B, tras haber valorado los resultados del cribado nutricional, se realizará un seguimiento nutricional, monitorizando la evolución para valorar la implementación de un SNO si lo requiere (de fórmula estándar hipercalórica e hiperproteica, pero no enriquecido en EPA).

A continuación se describen los tres protagonistas de la intervención multimodal de prehabilitación:

El **programa nutricional** pondrá en marcha el soporte nutricional mediante la administración de dos SNO enriquecidos en EPA al día (consultar la tabla 2 sobre la composición de las fórmulas de los SNO). El nutricionista realizará un registro dietético de 3 días para conocer los hábitos alimentarios y pautar las recomendaciones necesarias para mejorar el estado nutricional. Así mismo, él se encargará de explicar el método de registro semanal de la toma del SNO, este registro será recogido en las visitas bisemanales que se realizarán.

El **programa de actividad física** será pautado por profesionales del deporte, que mantendrán un seguimiento de los pacientes a través de registros semanales y llamadas telefónicas de control para evaluar la evolución y realizar las adaptaciones necesarias a cada paciente. El

programa de actividad física requiere realizar una cantidad de pasos concreta a diario, cumplir con un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada y realizar dos sesiones de resistencia - fuerza a la semana. Será necesario que el paciente anote su evolución a lo largo de la semana para poder valorar correctamente su cumplimiento.

Las sesiones de **psicología** se centrarán en el abordaje del impacto emocional y psicológico del cáncer. Puede brindar una amplia gama de beneficios para gestionar la enfermedad. Entre ellos: afrontamiento emocional para manejar emociones como el miedo, la ansiedad, la tristeza, la ira, etc. La reducción del estrés, la mejora de la calidad de vida, el manejo de la incertidumbre, el fortalecimiento de la resiliencia, etc. Finalmente, será importante brindar apoyo en la toma de decisiones y en la adaptación de los cambios físicos y funcionales que puedan aparecer.

Fase de seguimiento del estado nutricional

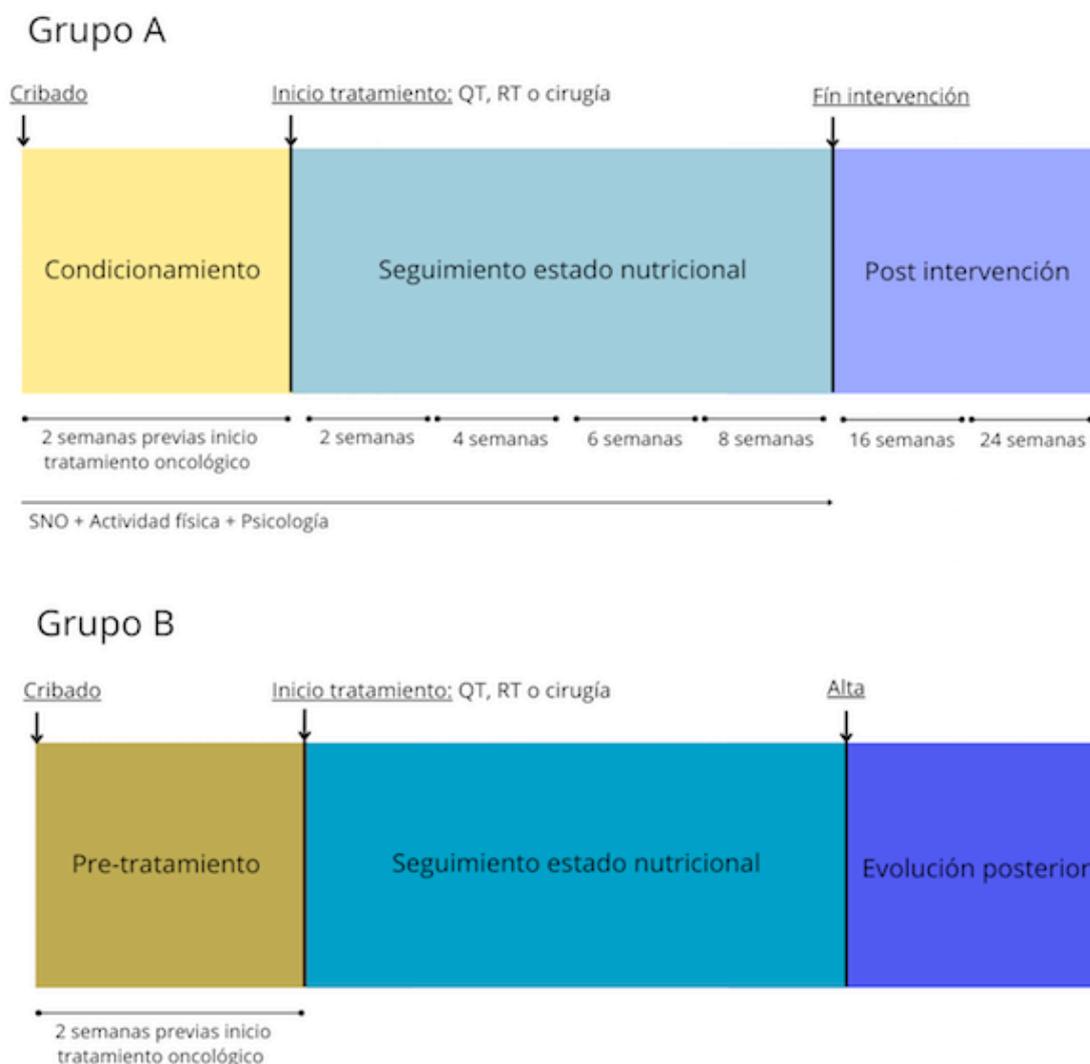
Empieza con el inicio del tratamiento oncológico de QT, RT o cirugía, y tiene una duración de 8 semanas en el grupo A. Se medirán los parámetros indicados para poder analizar la evolución del estado inflamatorio y de la masa muscular, en ambos grupos. En esta fase se prevé poder mantener e incluso mejorar la funcionalidad del músculo en el grupo A (medida con la prueba de fuerza de agarre) y la cantidad de masa muscular esquelética (mediante TC), haber estabilizado la pérdida de peso en aquellos pacientes con un estado nutricional más grave, e incluso recuperar parte o la totalidad del peso perdido. En el grupo B, esta fase durará hasta que el paciente reciba el alta desde el centro en el que está hospitalizado. Se realizarán las mismas medidas que en el grupo A, pero no se esperan los mismos resultados.

Fase posterior a la intervención

Esta fase empieza una vez hayan transcurrido 8 semanas desde el inicio del tratamiento en el caso del grupo A, o hasta que los pacientes del grupo B reciben el alta. En el grupo A, tanto la administración de SNO, el seguimiento de actividad física regular y las sesiones de psicología cesarán (al igual que en el grupo B, se medirán los parámetros). Estos pacientes serán reevaluados para valorar su evolución a largo plazo. Se realizará un seguimiento de control a los 4 meses y a los 6 meses en ambos grupos para poder observar y comparar si los beneficios obtenidos, se mantienen, mejoran o empeoran tras finalizar la intervención.

A continuación, se presentan los esquemas de intervención que se plantearía en el grupo A (pre rehabilitación integral) y el esquema de intervención del grupo B generalizado para cualquier hospital, ofreciendo un soporte nutricional si el paciente lo requiere hasta su alta si no presenta necesidad de mantener soporte nutricional domiciliario.

Figura 1: Desarrollo de la intervención (elaboración propia).



En la figura se observa el transcurso del estudio en ambos grupos. En el panel superior, aparece el plan de prehabilitación que va a recibir el grupo A, mientras que en el panel inferior, se muestra el recorrido sin prehabilitación, que recibirá el grupo B.

Definición de las fórmulas nutricionales:

La fórmula estándar es hipercalórica e hiperproteica para prevenir la desnutrición de los pacientes normonutridos o en riesgo, y para contribuir en la recuperación del estado nutricional en los que ya presentan desnutrición desde el diagnóstico. El grupo A, a diferencia del grupo B como se ha mencionado anteriormente, recibirá un enriquecimiento en EPA para mejorar la inflamación sistémica derivada del proceso oncológico. En concreto, se van a pautar dos SNO al día de 200 ml cada uno para proporcionar 600 kcal extras al día respecto a la alimentación oral. La fórmula enriquecida con EPA contiene 0,5 g/100 ml para cubrir la ingesta de 2 g/día.

Tabla 2. Definición SNO. Fuente: Elaboración propia.

	Grupo A	Grupo B
	Estándar + EPA	Estándar
Concentración calórica	1,5 kcal/ml	1,5 kcal/ml
Distribución calórica % (P / HC / G)	20 / 55 / 25	20 / 55 / 25
Proteínas	10 g/ 100 ml	10 g/ 100 ml
Hidratos de carbono	20,6 g/ 100 ml	20,6 g/ 100 ml
Grasas	3,66 g/ml	4,16 g/ml
Fibra Soluble : Insoluble	1,5 g/ 100 ml 80 : 20	1,5 g/ 100 ml 80 : 20
Nutrientes específicos	0,5 g/ 100 ml EPA	

7.6. Procedimientos éticos.

El presente estudio se desarrollará siguiendo la declaración de Helsinki como principio ético a seguir a la hora de realizar la investigación en el campo médico y la experimentación con seres humanos. El estudio será presentado en el comité de ética de investigación clínica (CEIC) correspondiente del centro hospitalario para que acepte la solicitud. No se iniciará ninguna de las fases del estudio sin haber sido aprobado por el comité. Asimismo, las prácticas clínicas llevadas a cabo por el personal de investigación se desarrollarán atendiendo a las responsabilidades marcadas por el código deontológico de la profesión.

Una vez aceptado, se reclutará a los participantes y se les explicará de forma verbal y escrita, el objetivo y las fases de la intervención, así como sus posibles beneficios y el derecho a revocar la participación. Se les pedirá que firmen un Consentimiento Informado (CI), para poder participar (constituyendo un criterio de inclusión indispensable).

Cabe remarcar que los criterios de inclusión y exclusión del estudio no se basan en ninguna razón discriminatoria. En la aleatorización de los sujetos en los grupos de estudio, se asegurará la ausencia de manipulación por parte del personal del estudio. Se respetará la intimidad, anonimato y confidencialidad de los datos desde el inicio hasta el final de la intervención y el posterior análisis de los datos. Asimismo, tendrán derecho a conocer los resultados obtenidos en el estudio, así como los cambios realizados durante el transcurso del mismo. Al ser un estudio de intervención, se garantiza que tanto la alimentación oral como las fórmulas nutricionales orales son seguras y saludables para los participantes.

7.7. Instrumentos de medición.

La descripción de los instrumentos utilizados para medir las variables del estudio es esencial para garantizar la precisión y la fiabilidad de los datos recopilados. En este contexto, la selección adecuada de instrumentos es crucial para obtener resultados válidos y significativos. A continuación, se describen los parámetros que serán analizados, las unidades de medida y el método de medida que se usará para recoger los datos.

7.7.1. Descripción de los instrumentos para medir variables.

Parámetro	Unidad	Método de medida
Variables dependientes		
Peso corporal	kg	Báscula médica
Pérdida de peso corporal (últimos 6 meses)	%	$PP (\%) = [(Masa\ corporal\ habitual - Masa\ corporal\ actual\ (kg)) / Masa\ corporal\ habitual\ (kg) \times 100]$
Masa muscular esquelética		
Masa muscular esquelética (MME)	kg/m ²	Tomografía computarizada (TC)
Fuerza de agarre	kg	Dinamómetro
Parámetros de inflamación sistémica		
PCR	mg/L	Análisis de sangre
Albúmina	g/L	
IL-1 β , IL-6, TNF- α	pg/ml	
Inflamación sistémica	0-2 puntos	Cuestionario GPS
Variables independientes		
Sexo	Hombre/Mujer	Historia clínica - Cuestionario cualitativo
Edad	Años	
Tratamiento oncológico	QT, RT, cirugía	
Cribado nutricional	A, B, C	VGS - GP

Registros cumplimiento de las pautas		
Alimentación oral	% requerimientos	Registro dietético 3 días
Soporte nutricional	% toma SNO/día	Registro diario
Actividad física	% cumplimiento	Registro pasos y sesiones semanales de resistencia
Psicología	% asistencia	Registro asistencia

7.7.2. Justificación de la elección de los instrumentos.

- Peso corporal: será necesario utilizar la misma báscula médica del hospital y siempre pesar al paciente en las mismas condiciones para reducir sesgos entre las mediciones.
- Pérdida de peso corporal: se utilizará la fórmula que define el porcentaje de masa corporal de los últimos 6 meses.
- Masa muscular esquelética: se realizará una tomografía computarizada para el análisis específico de la masa muscular. Como se ha evidenciado en otros estudios, la bioimpedancia eléctrica (BIA) no es capaz de realizar una correcta distinción de este parámetro, por lo que se va a optar por una TC. Se descarta la utilización del DEXA por no ser una herramienta accesible para todos los hospitales.
- Fuerza de agarre: se medirá mediante un dinamómetro correctamente estandarizado.
- Parámetros de inflamación sistémica: mediante análisis sanguíneo se medirá la PCR, albúmina y citoquinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). El factor de inflamación sistémica se resolverá con el cuestionario GPS. Es un cuestionario con especificidad para pacientes que pasen por un proceso inflamatorio grave.
- Registro de la alimentación oral: el dietista nutricionista realizará un registro dietético de 3 días detallado para comprobar el porcentaje que se cubre de los requerimientos.
- Soporte nutricional: será necesario evaluar la adherencia a la suplementación oral para comprobar su eficacia. Se realizará un registro del % de toma de los SNO semanal.
- Actividad física: el personal que dirige el programa de actividad física será el encargado de analizar la evolución mediante registro de pasos y sesiones semanales de resistencia. Se realizará mediante registros semanales y por llamada telefónica.
- Psicología: se realizará mediante el porcentaje de asistencia a las sesiones.

7.8. Plan de análisis estadístico.

Tabla de resultados de las variables cuantitativas analizadas:

Para guardar los datos recogidos en los tres puntos temporales de análisis (previo al inicio del tratamiento oncológico, durante la intervención nutricional y postintervención) se creará una base de datos compleja que integre todos los resultados. Esta será ordenada en “Sujeto 1”, “Sujeto 2”, etc. para asegurar el anonimato y conservar la intimidad (visualizar **ANEXO I**). Posteriormente, los datos se expondrán de forma conjunta en una sola tabla. En esta tabla aparecerán los valores del peso corporal, masa muscular esquelética, fuerza de agarre y los parámetros analíticos sanguíneos (PCR, albúmina y citoquinas pro inflamatorias).

Análisis del cumplimiento de la pauta de suplementación nutricional oral, adherencia al programa de actividad física y asistencia a las sesiones de psicología:

En el grupo A, el registro de la adherencia al soporte nutricional, queda recogido en una tabla sobre la toma diaria de SNO (visualizar **ANEXO II**). En el grupo B se registrará la adherencia a la pauta de suplementación, en caso de que se haya indicado, hasta el momento del alta. Así se podrá identificar o asociar el poco o adecuado cumplimiento a un mayor o menor resultado.

Será el profesional de deporte quien evaluará la adherencia al programa de actividad física mediante llamadas telefónicas cada 2 semanas y una recogida semanal de registros en papel del ejercicio realizado (los 3 objetivos planteados son: los pasos diarios, los 150 minutos de actividad aeróbica y los dos días de ejercicios de fuerza - resistencia). La puntuación será de 0 a 3 en función de si no han realizado ninguna actividad (0 puntos), han cumplido uno de los objetivos (1 punto), dos puntos para los que hayan cumplido con dos de los objetivos y los tres puntos representaría la adherencia completa al programa.

Finalmente, para evaluar la adherencia al tratamiento psicosocial, el profesional registrará la asistencia a las sesiones que se realizarán cada dos semanas.

7.8.1. Métodos estadísticos que se utilizarán para analizar los datos.

Análisis descriptivo inicial

Análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de los pacientes (edad, sexo, estado nutricional, fase de caquexia). Se utilizarán medias, medianas, desviaciones estándar, rangos intercuartílicos y frecuencias.

Análisis de los resultados obtenidos dentro del grupo de estudio (intragrupa)

Los resultados globales se expresan con la media como medida de tendencia central y su respectiva desviación estándar como medida de dispersión. Para cada grupo de estudio y

parámetro, se indicará el p-valor para identificar si existe una diferencia significativa entre recibir la intervención o no (comparación con el valor inicial de estudio). Se utilizarán pruebas *t* pareadas para comparar los valores antes y después de la intervención dentro de cada grupo.

Análisis de los resultados obtenidos entre grupos de estudio (intergrupo)

Para cada parámetro, se representan los resultados obtenidos de cada participante a través de una prueba *t* no pareada debido a que los grupos son independientes. Se representarán los resultados mediante gráficos de cajas y bigotes (“Box Plot and Whiskers”).

Evolución del estado nutricional de manera estratificada en pacientes normonutridos, pre-caquécticos y caquécticos, en el inicio del programa

Un punto clave, y coincidiendo con uno de los objetivos específicos, será analizar la evolución del estado nutricional; partiendo del estado nutricional inicial para estudiar la evolución y encontrar diferencias entre estos estratos, más allá de la evolución individual. En la misma línea, se podrá investigar si el estado nutricional previo a la intervención, tiene alguna influencia en la posterior evolución durante el tratamiento y la recuperación. Para ello se utilizará una ANOVA de medidas repetidas para valorar cómo influye el estado nutricional basal del paciente (normonutrido, pre caquéctico o caquéctico), a lo largo de la intervención y a largo plazo (pre y postintervención).

Análisis de subgrupos

Se realizará una segmentación por características basales, es decir, un análisis de subgrupos para evaluar si los efectos de la intervención varían según la edad, el sexo, u otros parámetros iniciales.

7.8.2. Justificación de la elección de los métodos.

Los métodos escogidos permitirán que los resultados se puedan segmentar por grupos de edad, sexo y extrapolar los beneficios de participar en el programa de prehabilitación o seguir el protocolo convencional vigente. Se podrá analizar la evolución de cada parámetro por separado, asociándolo a una mejoría a medida que vaya avanzando la intervención.

Prueba *t*:

- Se empleará para comparar las medias de dos grupos independientes (grupo A que recibe la intervención y grupo B que no la recibe). Esta prueba nos permitirá determinar si hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados nutricionales y otros parámetros clínicos entre los dos grupos.
- La hipótesis nula (H0) en este contexto sería que no existe una diferencia significativa entre las medias de los dos grupos.

Diagrama de caja y bigotes

- Se utilizarán para visualizar la distribución de los datos de cada grupo. Estos gráficos muestran la mediana, los cuartiles y los valores atípicos, proporcionando una representación clara de la dispersión y la variabilidad de los datos.
- Nos permitirán identificar visualmente diferencias en la distribución de los valores nutricionales y otros parámetros clínicos entre los dos grupos. Además, nos ayudarán a detectar posibles valores atípicos que podrían influir en el análisis.

Nos servirán también para valorar si la eficacia es suficiente como para afrontar los costes económicos y de gestión que vaya a requerir la implantación de este sistema multimodal. Se podrá analizar la dependencia del estado nutricional previo al tratamiento anticancerígeno, con su evolución a largo plazo. Por último, en caso de que los resultados sean significativos, deberá valorarse su implementación en pacientes diagnosticados de cáncer esofágico, y poder realizar una intervención nutricional multimodal desde el diagnóstico para prevenir un empeoramiento del estado nutricional.

8. CRONOGRAMA

	Previo	Condicionamiento	Seguimiento (semana)				Evolución post (semana)	
			2 semanas	2a	4a	6a	8a	16a
<u>Fase 1: Captación de la muestra y preparación inicio tratamiento (Grupo A y B)</u>								
Entrega documento informativo, CI y aleatorización en grupo A o B								
Cribado nutricional VGS-GP, primera analítica, TC y registro dietético								
GPAQ, dinamometría y personalización plan entrenamiento								
<u>Fase 2: Pre habilitación (Grupo A)</u>								
Analítica, TC, dinamometría y cribado nutricional VGS-GP (Grupo A y B)								
Administrar SNO, registro dietético de 3 días (seguimiento telefónico) y cumplimiento SNO								
Recogida de registro de cumplimiento de la pauta AF (seguimiento telefónico) y asistencia a la visita con psicología								
<u>Fase 3: Seguimiento postintervención (Grupo A y B)</u>								
Analítica, TC y dinamometría de control								
Cribado nutricional VGS-GP								
<u>Fase 4: Elaboración de la recogida final de datos y análisis de los resultados</u>								
Tabla de resultados, representaciones gráficas y análisis de la evolución								

9. EQUIPO DE TRABAJO Y FUNCIONES

- Médico oncólogo: supervisar la intervención médica y monitorizar la evolución clínica de los pacientes. Proporcionar tratamiento oncológico y gestionar efectos secundarios.
- Nutricionista clínico: evaluar el estado nutricional de los pacientes. Administrar los SNO estrategias dietéticas específicas para la preservación de la masa muscular y la pérdida de peso. Monitorear el impacto nutricional de la intervención.
- Fisioterapeuta o preparador físico: desarrollar y supervisar el programa de ejercicio físico como parte de la intervención multimodal de prehabilitación. Evaluar la función física de los pacientes y ajustar los programas de ejercicios según las necesidades individuales.
- Psicólogo/a clínico: brindar apoyo psicológico a los pacientes, ayudar en la gestión del estrés y la ansiedad relacionados con el diagnóstico y tratamiento del cáncer, y promover la adherencia a la intervención multimodal.
- Enfermero/a: coordinar las visitas de los pacientes, recolectar datos clínicos y de investigación. Actuar como enlace entre los pacientes y el equipo de investigación.
- Bioestadístico / investigador: diseñar el plan de análisis estadístico, analizar los datos recolectados, y ayudar a interpretar los resultados.

10. PRESUPUESTO (RECURSOS FINANCIEROS NECESARIOS)

Recurso financiero (x sesiones o análisis/paciente)	Presupuesto
Personal hospital (médico, enfermería y nutricionista)	30 €/hora
Fisioterapeuta/Preparador físico → sesiones de seguimiento	30 €/hora
Psicólogo/a → 6 sesiones presenciales	30 €/hora
Desarrollo base de datos	A pactar con estadísticos del hospital o empresa externa
Tomografía Computarizada → 8 análisis	Servicio del hospital
Dinamómetro, báscula médica y otros materiales sanitarios	Servicio del hospital
Analíticas sanguíneas → 8 análisis	Servicio del hospital
SNO enriquecido con EPA → 2 x día x 75 días = 150 ud	Valorar financiación con empresa
TOTAL	No concluyente

Al tratarse de un estudio multicéntrico, el coste de personal podrá ser fácilmente variable, el coste indicado sería aproximado. Las visitas con fisioterapeuta o preparador físico, junto a las de psicología, entrarían dentro del personal del hospital, no se cobrarían aparte.

Tanto los aparatos para obtener las medidas antropométricas como el servicio de analíticas sanguíneas, corren a cargo del propio hospital. Si el centro en cuestión no los posee, se tendrá que identificar un centro externo que lo pueda prestar o comprarlo.

Finalmente, los SNO se tendrán que obtener de una empresa especializada en este tipo de productos terapéuticos. Cada paciente necesitará una media de 150 unidades de SNO (75 días de intervención con una toma de 2 batidos diarios). El precio de los SNO puede ser muy variable, se tendrá que pactar la financiación para ellos.

11. IMPACTO Y APLICACIÓN PRÁCTICA

Resultados Esperados

1. Estado nutricional

- **Mejoría del estado nutricional de los participantes:** mediante la administración de SNO enriquecido con EPA dos veces al día se espera combatir la inflamación y promover la síntesis de proteínas musculares.
- **Adherencia a la pauta alimentaria:** mediante el desarrollo de recomendaciones alimentarias específicas para las necesidades de cada paciente, considerando su estado nutricional y fase de caquexia.
- **Frenar la pérdida de peso:** los pacientes que reciben la intervención multimodal experimenten una estabilidad de la pérdida de peso e incluso un aumento progresivo de este parámetro, en comparación con los pacientes en el grupo de control.
- **Mejora de parámetros bioquímicos:** aumento de los niveles de albúmina y prealbúmina sérica, indicadores de mejoría del estado nutricional.

2. Preservación de la masa muscular

- **Cambios en la masa muscular esquelética:** se espera que los pacientes sometidos a la intervención multimodal muestren una menor pérdida de masa muscular o incluso una ganancia en comparación con su estado basal.
- **Funcionalidad del músculo:** se espera que los participantes de la prehabilitación puedan mantener o incluso aumentar los valores recogidos en la dinamometría.
- **Ejercicio físico:** se espera que el programa de ejercicios personalizado ayude a mantener o aumentar la masa muscular, mejorando la fuerza y la resistencia.

3. Mejoras en la calidad de vida y estado emocional

- **Calidad de vida:** se evaluará la calidad de vida relacionada con la salud. Se espera que los pacientes en el grupo de intervención reporten mejoras significativas en aspectos como la funcionalidad física, el bienestar emocional y la reducción de síntomas relacionados con el cáncer y su tratamiento.
- **Mejora del estado anímico:** el soporte psicológico, con 6 sesiones por paciente, debería mejorar el estado anímico, reduciendo niveles de ansiedad y depresión.
- **Menor incidencia de complicaciones postoperatorias:** se espera que la intervención multimodal reduzca la incidencia de complicaciones postoperatorias, como infecciones y retrasos en la recuperación, debido a una mejor condición física y nutricional de los pacientes al momento de la cirugía.
- **Supervivencia a largo plazo:** se anticipa que la preservación de la masa muscular y la mejora del estado inflamatorio, se traduzcan en una mayor supervivencia a largo plazo.

4. Estado nutricional predisponente a los resultados

- **Influencia del estado nutricional inicial con su posterior evolución:** concluir en qué magnitud, el estado nutricional antes de empezar el tratamiento cancerígeno puede ser determinante para la obtención de mejores resultados.
- **Mejoría de la respuesta y mayores beneficios a mejor estado nutricional inicial:** se anticipa que aquellos pacientes normonutridos tengan una mejor respuesta a la prehabilitación que un paciente que ya está caquéctico en un inicio.
- **Valores antropométricos:** los pacientes que inician la intervención en un estado nutricional peor, van a estabilizar la pérdida de peso y de masa muscular. Mientras que, los pacientes que inicien el tratamiento con un estado nutricional mejor, podrán experimentar un incremento de estos parámetros con mayor facilidad.

Impacto en la práctica clínica

- **Protocolos de nutrición oncológica:** este estudio puede influir en la creación de protocolos consensuados para el soporte nutricional en el cáncer esofágico.
- **Atención multidisciplinaria:** resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario, integrando a nutricionistas, médicos, enfermeras, fisioterapeutas y psicólogos en el manejo del paciente oncológico.
- **Intervención nutricional personalizada:** aporta evidencia sobre la eficacia de la intervención nutricional personalizada en mejorar el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes.
- **Prevención de la caquexia:** contribuye al entendimiento de estrategias efectivas para prevenir y manejar la caquexia en el cáncer esofágico.
- **Programas de prehabilitación:** fomenta la implementación de programas de prehabilitación que incluyan soporte nutricional como una práctica estándar en el tratamiento del cáncer esofágico.

12. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

12.1. Identificación y discusión de posibles limitaciones del estudio

- La disponibilidad de pacientes elegibles puede limitar el tamaño de la muestra, lo que puede afectar la generalización de los resultados.
- La variabilidad en la adherencia de los pacientes a los protocolos de tratamiento y seguimiento puede afectar la interpretación de los resultados.
- La presencia de sesgos de selección y confusión, así como el efecto placebo, pueden influir en los resultados del estudio.
- Factores externos no reportados, como cambios en la dieta o en la actividad física fuera del estudio, pueden afectar los resultados.
- Debido a que la prehabilitación incluye el soporte nutricional, el psicológico y la actividad física, de manera simultánea, no se podrá descifrar el efecto de cada factor por separado. Es decir, no se podrá concluir si cada factor desarrolla una mejora significativa sobre el estado nutricional de manera aislada o si gracias al conjunto, el paciente se acaba beneficiando.

12.2. Consideraciones éticas y medidas para abordarlas

Antes de incluir a los participantes en el estudio, se obtendrá su consentimiento informado, explicándoles claramente los objetivos del estudio, los procedimientos a seguir y los posibles riesgos involucrados. Se garantizará la confidencialidad de toda la información recopilada, utilizando códigos de identificación en lugar de nombres de pacientes y almacenando los datos de forma segura.

Los pacientes serán asignados aleatoriamente al grupo de estudio para asegurar la equidad. Además, el estudio será revisado y aprobado por un comité de ética de la investigación, cumpliendo con los principios éticos y las regulaciones tanto locales como internacionales. Se informará claramente a los pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos de participar en el estudio, asegurando que los beneficios potenciales superen los riesgos.

13. CONCLUSIONES

La implementación de un programa integral de prehabilitación, que incluye suplementación oral enriquecida con EPA, un plan de ejercicio físico y un abordaje psicosocial, se anticipa como una estrategia eficaz para la preservación del estado nutricional en pacientes con cáncer esofágico. Este enfoque multimodal está diseñado para beneficiar a pacientes en diversas fases nutricionales: normonutridos, pre caquéticos y en fase de caquexia.

Un aspecto crítico de este estudio, es tratar de preparar al paciente para que llegue al inicio del tratamiento anticancerígeno con el mejor estado nutricional posible. Esto puede ser fundamental para mejorar la tolerancia al tratamiento, reducir el riesgo de complicaciones y potencialmente mejorar la respuesta al mismo. El programa de prehabilitación tiene como objetivo no solo preservar el estado nutricional, sino también fortalecer la capacidad funcional y el bienestar psicológico de los pacientes, factores que pueden influir positivamente en los resultados del tratamiento.

Además de mejorar el estado nutricional y la calidad de vida, se espera que la prehabilitación reduzca la incidencia de complicaciones asociadas con la desnutrición, lo que podría facilitar una recuperación más rápida y efectiva tras el tratamiento. La intervención pretende proporcionar una base sólida para una recuperación óptima y una mayor resiliencia frente a los efectos adversos del tratamiento.

El estudio también valorará la evolución de los pacientes a largo plazo, proporcionando información esencial sobre los beneficios sostenidos del programa de prehabilitación. La evaluación a largo plazo permitirá analizar cómo los efectos de la intervención se mantienen con el tiempo y cómo impactan en la calidad de vida y los resultados clínicos prolongados. Este seguimiento a largo plazo es crucial para entender la durabilidad de los beneficios y para ajustar las estrategias de intervención según sea necesario.

En conclusión, se espera que este estudio ofrezca evidencia sólida que proporcione una visión más completa del impacto de la prehabilitación, apoyando su integración en los protocolos clínicos y potencialmente estableciendo nuevos estándares en la atención de pacientes con cáncer esofágico u otras neoplasias.

14. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr [Internet]. 2017 [citado el 12 de febrero 2024]; 36(5):1187–96. Disponible en: <https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/PIIS0261561417302285.pdf>
2. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr [Internet]. 2021 [citado el 12 de febrero 2024];40(5):2898–913. Disponible en: <https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN-practical-guideline-clinical-nutriti-on-in-cancer.pdf>
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2024 [citado el 21 de julio de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
4. Botella JI, Galindo J, Longo F, López F, Cadeddu G. Tratamiento nutricional de las neoplasias de estómago y de la unión esofagogástrica: Documento de consenso [Internet]. Madrid: Reference Life Science Publisher;2021 [citado el 3 de marzo 2024]. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/3302/150222_041208_3685429582.pdf
5. Molina Villaverde R. El paciente oncológico del siglo XXI: maridaje terapéutico Nutrición-Oncología. Nutr Hosp [Internet]. 2016 [citado el 16 de febrero 2024];33:3–10. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000700002
6. Miján de la Torre A. El músculo, elemento clave para la supervivencia en el enfermo neoplásico. Nutr Hosp [Internet]. 2016 [citado el 16 de febrero de 2024];33:11–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000700003
7. Caquexia por cáncer: después de años sin avances, el progreso parece posible [Internet]. NIH; 2011 [citado el 19 de febrero 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/caquexia>
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol [Internet]. 2011 [citado el 19 de febrero 2024]; 12(5):489–95. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70218-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70218-7/fulltext)
9. Li S, Xie K, Xiao X, Xu P, Tang M, Li D. Correlation between sarcopenia and esophageal cancer: a narrative review. World J Surg Oncol [Internet]. 2024 [citado el 12 de febrero 2024];22(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10809562/>

10. Ryan AM, Sullivan ES. Impact of musculoskeletal degradation on cancer outcomes and strategies for management in clinical practice. Proc Nutr Soc [Internet]. 2021 [citado el 24 de febrero 2024];80(1):73–91. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981540/>
11. Halliday LJ, Boshier PR, Doganay E, Wynter-Blyth V, Buckley JP, Moorthy K. The effects of prehabilitation on body composition in patients undergoing multimodal therapy for esophageal cancer. Dis Esophagus [Internet]. 2023 [citado el 19 de febrero 2024];36(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35795994/>
12. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. 2021 [citado el 24 de febrero 2024]. Disponible en:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/supportive-and-palliative-care/cancer-cachexia-in-adult-patients>
13. Ballesteros A, Nabal M. Aproximación terapéutica al síndrome de anorexia caquexia en pacientes con cáncer. Revisión sistemática de la literatura. Med Paliat [Internet]. 2019 [citado el 24 de febrero 2024];26(1):67-76. Disponible en:
<https://www.medicinapaliativa.es/aproximacion-terapeutica-al-sindrome-de-anorexiacaquexia-en-pacientes-con-cancer-revision-sistemica-de-la-literatura100>
14. Muriana FJG. Los ácidos grasos omega-3 en la alimentación del paciente oncológico. Efectos anticancerígenos. Capítulo VII [Internet]. SEOM [citado el 27 de febrero 2024]. Disponible en:
https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/sopORTENutricional/pdf/cap_07.pdf
15. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut [Internet]. 2003 [citado el 27 de febrero 2024];52(10):1479–86. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970142/>
16. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. Br J Nutr [Internet]. 2007 [citado el 27 de febrero 2024];97(5):823–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17408522/>
17. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. Nutr Hosp [Internet]. 2006 [citado el 27 de febrero 2024];21:27–36. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000600005
18. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer [Internet]. 1999 [citado el 28 de febrero 2024];81(1):80–6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10487616/>

19. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 [citado el 1 de marzo 2024];105 (10):1469–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242518/>
20. Actividad física y el paciente de cáncer [Internet]. American Cancer Society [citado el 3 de marzo 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/supervivencia/bienestar-tras-el-tratamiento/actividad-fisica-y-el-paciente-de-cancer.html>
21. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* [Internet]. 2020 [citado el 21 de julio de 2024];54(24):1451–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
22. Van Exter SH, Drager LD, van Asseldonk MJMD, Strijker D, van der Schoot ND, van den Heuvel B, et al. Adherence to and efficacy of the nutritional intervention in multimodal prehabilitation in colorectal and esophageal cancer patients. *Nutrients* [Internet]. 2023 [citado el 2 de marzo de 2024];15(9):2133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37432252/>
23. Christodoulidis G, Halliday LJ, Samara A, Bhuvana N, Park W-HE, Moorthy K. Personalized prehabilitation improves tolerance to chemotherapy in patients with oesophageal cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2023 [citado el 2 de marzo de 2024];30(2):1538–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36826079/>
24. Hernández M, Antonio Cruzado J. La atención psicológica a pacientes con cáncer: de la evaluación al tratamiento. *Clin Salud* [Internet]. 2013 [citado el 2 de marzo de 2024];24(1):1–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742013000100001
25. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* [Internet]. 2018 [citado el 3 de marzo de 2024];361:k1415. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695476/>
26. Allen SK, Brown V, White D, King D, Hunt J, Wainwright J, et al. Multimodal prehabilitation during neoadjuvant therapy prior to esophagogastric cancer resection: Effect on cardiopulmonary exercise test performance, muscle mass and quality of life—A pilot randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 [citado el 2 de marzo de 2024];29(3):1839–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725764/>
27. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* [Internet]. 2007 [citado el 24 de julio de 2024];39(2):175–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17695343/>

12. ANEXOS

ANEXO I. Tabla de resultados de las variables cuantitativas analizadas

Sujeto 1		Grupo de estudio							
Segmentación	Hombre QT 35-45A	A							
Semanas	Previo	Condicionamiento	Prehabilitación				Seguimiento		
Parámetro		2 semanas	Inicio tto*	2a	4a	6a	8a	16a	24a
Peso corporal									
MME									
Fuerza de agarre									
PCR									
Albúmina									
IL-1 β									
IL-6									
TNF alfa									
Cumplimiento de la pauta SNO (%)									
Actividad física									
Asistencia psicología									

*Inicio del tratamiento oncológico.

ANEXO II. Análisis del cumplimiento de la pauta de suplementación nutricional oral.

Semana 1	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Unidad 1 de SNO							
Unidad 2 de SNO							
*Indicar la toma de SNO realizada: No se ha tomado (0%), se ha tomado menos de la mitad (25%), se ha tomado la mitad (50%), se ha tomado más de la mitad (75%), se lo ha tomado entero (100%).							

Semana 2	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Unidad 1 de SNO							
Unidad 2 de SNO							
*Indicar la toma de SNO realizada: No se ha tomado (0%), se ha tomado menos de la mitad (25%), se ha tomado la mitad (50%), se ha tomado más de la mitad (75%), se lo ha tomado entero (100%).							

Semana 3	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Unidad 1 de SNO							
Unidad 2 de SNO							
*Indicar la toma de SNO realizada: No se ha tomado (0%), se ha tomado menos de la mitad (25%), se ha tomado la mitad (50%), se ha tomado más de la mitad (75%), se lo ha tomado entero (100%).							

