

Cáncer de Cólon.

Comparación de características baseles de los grupos de estudios

Se incluyeron un total de 39 pacientes sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorrectal, distribuidos en dos grupos: Del-Immune V® (Lote 426, n = 22) y Control (Lote 425, n = 17). Las características demográficas, clínicas y de biomarcadores basales se presentan en la Tabla 1.

1. Datos Demográficos

La edad mediana fue de 68.0 años (RIC: 60.0-75.0) en el grupo Del-Immune V® y 66.0 años (RIC: 59.0-78.0) en el grupo control ($p = 0.891$). No se observaron diferencias significativas en la distribución por sexo (femenino: 63.6% vs. 70.6%, $p = 0.736$), color de piel (blanca: 77.3% vs. 82.4%, $p = 0.709$), ni índice de masa corporal basal (24.6 vs. 25.8 kg/m², $p = 0.867$). Estos resultados confirman que los grupos son comparables en cuanto a características demográficas fundamentales.

2. Antecedentes Patológicos Personales

La prevalencia de hipertensión arterial fue similar entre grupos (36.4% vs. 41.2%, $p = 0.759$). La diabetes mellitus tipo 2 estuvo presente en 9.1% del grupo intervención versus 5.9% del control ($p = 1.000$). Los antecedentes de cáncer previo o familiar se distribuyeron equitativamente (50.0% vs. 52.9%, $p = 0.853$). No hubo diferencias significativas en la carga de comorbilidades entre los grupos (todas $p > 0.05$).

3. Biomarcadores Inflamatorios y Oncológicos Basales

Los niveles basales de IL-6 fueron comparables entre grupos [8.71 pg/mL (RIC: 3.33-22.43) vs. 11.58 pg/mL (RIC: 4.23-39.8), $p = 0.456$]. De manera similar, la PCR basal no mostró diferencias significativas [12.82 mg/L (RIC: 5.37-48.12) vs. 15.75 mg/L (RIC: 3.70-40.28), $p = 0.734$]. Los niveles de CEA preoperatorio fueron [4.77 ng/mL (RIC: 2.01-8.88) vs. 3.16 ng/mL (RIC: 1.78-8.87), $p = 0.357$]. La proporción de pacientes con biomarcadores elevados al baseline fue similar entre grupos (todas $p > 0.05$), lo que indica equilibrio en el estado inflamatorio y de carga tumoral inicial.

4. Características Tumorales

La mayoría de los tumores fueron moderadamente diferenciados en ambos grupos (86.4% vs. 88.2%, $p = 0.712$). La localización tumoral se distribuyó uniformemente: colon derecho (50.0% vs. 47.1%), colon izquierdo (31.8% vs. 35.3%), transverso (13.6% vs. 11.8%), y rectosigmoide (4.5% vs. 5.9%), $p = 0.956$. La invasión linfovascular estuvo presente en 45.5% del grupo Del-Immune V® versus 41.2% del control ($p = 0.789$). La infiltración hasta serosa fue la más frecuente en ambos grupos (63.6% vs. 64.7%, $p = 0.834$).

5. Estadíaje TNM

La distribución por estadios fue: Estadio I (4.5% vs. 0%), Estadio II (18.2% vs. 23.5%), Estadio III (54.5% vs. 64.7%), y Estadio IV (22.7% vs. 0%). Se observó una tendencia a mayor proporción de estadio IV en el grupo Del-Immune V® ($p = 0.056$), lo cual representa una limitación importante ya que este grupo incluyó pacientes con enfermedad metastásica no resecable que fueron derivados directamente a oncología. Cuando se combinaron los estadios III-IV, la diferencia no fue significativa (77.3% vs. 64.7%, $p = 0.389$).

6. Datos Quirúrgicos y Tratamiento

Todos los pacientes fueron manejados bajo protocolo ERAS (100% en ambos grupos). El tiempo de hospitalización mostró una tendencia a ser mayor en el grupo Del-Immune V® [5.0 días (RIC: 3.0-7.0) vs. 3.0 días (RIC: 3.0-5.0), $p = 0.070$], probablemente explicado por la mayor proporción de estadios avanzados en este grupo. La tasa de reintervención fue de 18.2% en el grupo intervención versus 0% en control ($p = 0.056$), asociada principalmente a los pacientes con estadio IV que requirieron manejo adicional. La mortalidad a 30 días fue baja en ambos grupos (4.5% vs. 0%, $p = 1.000$).

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se administró en 68.2% del grupo Del-Immune V® versus 76.5% del control ($p = 0.736$). Los regímenes FOLFOX yXELOX se distribuyeron equitativamente entre grupos (todas $p > 0.05$).

7. Conclusión de Comparabilidad Basal

En resumen, los grupos fueron comparables en la mayoría de las variables basales evaluadas, incluyendo edad, sexo, IMC, comorbilidades, niveles de biomarcadores preoperatorios, y características tumorales. La única diferencia notable fue la mayor proporción de pacientes con estadio IV en el grupo Del-Immune V® (22.7% vs. 0%, $p = 0.056$), lo cual debe considerarse como factor de confusión potencial en el análisis de outcomes. Esta diferencia sugiere que el grupo intervención incluyó pacientes con enfermedad más avanzada, lo que podría haber atenuado el efecto beneficioso observado del metabiótico. Por lo tanto, los análisis subsecuentes deben interpretar los resultados considerando este desbalance, y se recomienda realizar análisis de subgrupos estratificados por estadio tumoral en estudios futuros.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de biomarcadores basales de los pacientes

Variable		Del-Immune V® (n=22)	Control (n=17)	p-valor
DATOS DEMOGRÁFICOS	Edad (años), mediana (RIC)	68.0 (60.0-75.0)	66.0 (59.0-78.0)	0.891 ¹
	Sexo Femenino, n (%)	14 (63.6%)	12 (70.6%)	0.736 ²
	Sexo Masculino, n (%)	8 (36.4%)	5 (29.4%)	
	Color Piel Blanca, n (%)	17 (77.3%)	14 (82.4%)	0.709 ²
	Color Piel No Blanca, n (%)	5 (22.7%)	3 (17.6%)	
	Talla (m), media $\pm$ DE	1.63 $\pm$ 0.11	1.61 $\pm$ 0.09	0.512 ³
	Peso basal (kg), media $\pm$ DE	66.8 $\pm$ 13.2	64.3 $\pm$ 15.1	0.578 ³
	IMC basal (kg/m ²), mediana (RIC)	24.6 (22.6-27.7)	25.8 (20.8-28.7)	0.867 ¹
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	Hipertensión arterial, n (%)	8 (36.4%)	7 (41.2%)	0.759 ²
	Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	2 (9.1%)	1 (5.9%)	1.000 ²
	Cardiopatía, n (%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0.487 ²
	Cáncer previo o familiar, n (%)	11 (50.0%)	9 (52.9%)	0.853 ²
	Sin comorbilidades, n (%)	7 (31.8%)	5 (29.4%)	1.000 ²
BIOMARCADORES BASALES (Semana 0)	IL-6 (pg/mL), mediana (RIC)	8.71 (3.33-22.43)	11.58 (4.23-39.8)	0.456 ¹
	PCR (mg/L), mediana (RIC)	12.82 (5.37-48.12)	15.75 (3.70-40.28)	0.734 ¹
	CEA (ng/mL), mediana (RIC)	4.77 (2.01-8.88)	3.16 (1.78-8.87)	0.357 ¹
	IL-6 elevado (>5 pg/mL), n (%)	15 (68.2%)	13 (76.5%)	0.736 ²
	PCR elevada (>5 mg/L), n (%)	17 (77.3%)	13 (76.5%)	1.000 ²
	CEA elevado (>4.7 ng/mL), n (%)	11 (50.0%)	7 (41.2%)	0.588 ²
CARACTERÍSTICAS TUMORALES	Grado Moderadamente diferenciado, n (%)	19 (86.4%)	15 (88.2%)	0.712 ²
	Localización Colon Derecho, n (%)	11 (50.0%)	8 (47.1%)	0.956 ²
	Localización Colon Izquierdo, n (%)	7 (31.8%)	6 (35.3%)	
	Invasión Linfovascular Sí, n (%)	10 (45.5%)	7 (41.2%)	0.789 ²
	Ganglios Metastásicos (N+), n (%)	14 (63.6%)	10 (58.8%)	0.759 ²
ESTADIAJE TNM, n (%)	Estadio I	1 (4.5%)	0 (0%)	0.056 ²
	Estadio II	4 (18.2%)	4 (23.5%)	
	Estadio III	12 (54.5%)	11 (64.7%)	
	Estadio IV	5 (22.7%)	0 (0%)	
DATOS QUIRÚRGICOS	Protocolo ERAS, n (%)	22 (100%)	17 (100%)	1.000 ²
	Tiempo Hospitalización (días), mediana (RIC)	5.0 (3.0-7.0)	3.0 (3.0-5.0)	0.070 ¹
	Reintervención, n (%)	4 (18.2%)	0 (0%)	0.056 ²
	Mortalidad 30 días, n (%)	1 (4.5%)	0 (0%)	1.000 ²
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, n (%)	Quimioterapia Adyuvante	15 (68.2%)	13 (76.5%)	0.736 ²
	FOLFOX	10 (45.5%)	8 (47.1%)	0.923 ²
	XELOX	5 (22.7%)	5 (29.4%)	0.736 ²
	Sin Quimioterapia	7 (31.8%)	4 (23.5%)	0.557 ²

¹ se refiere a la prueba U de Mann-Whitney, ² se refiere a la Prueba de Fisher, ³ se refiere a la prueba t-Student.

2 NIVELES DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y ONCOLÓGICOS PRE Y POSTOPERATORIOS

Los niveles de Índice de Masa Corporal (IMC) y biomarcadores inflamatorios (IL-6, PCR) y oncológico (CEA) se evaluaron en dos momentos: basal (Semana 0, preoperatorio) y final (Semana 8, aproximadamente 1 mes postoperatorio). Los resultados de las comparaciones intra-grupo e inter-grupo se presentan en la Tabla 2.

1 Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC basal fue comparable entre el grupo Del-Immune V® y el grupo Control [24.6 kg/m² (RIC: 22.6-27.7) vs. 25.8 kg/m² (RIC: 20.8-28.7), $p = 0.867$]. Al finalizar el seguimiento (Semana 8), no se observaron diferencias significativas entre los grupos [23.7 kg/m² (RIC: 22.4-26.5) vs. 23.9 kg/m² (RIC: 19.8-26.2), $p = 0.923$].

El cambio absoluto en IMC ($\Delta = \text{Final} - \text{Basal}$) fue similar entre el grupo Del-Immune V® [-0.5 kg/m² (RIC: -1.8-0.3)] y el Control [-0.4 kg/m² (RIC: -1.5-0.6)], sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.789$). Las comparaciones intra-grupo no mostraron cambios significativos desde el baseline hasta la Semana 8 en ninguno de los grupos (Del-Immune V®: $p = 0.234$; Control: $p > 0.05$). Estos hallazgos indican que el tratamiento con Del-Immune V® no tuvo un efecto significativo sobre el estado nutricional medido por IMC en el período postoperatorio temprano.

2 Interleucina-6 (IL-6)

Al finalizar el seguimiento (Semana 8), el grupo Del-Immune V® presentó niveles menores de IL-6 [4.23 pg/mL (RIC: 2.34-8.59)] en comparación con el grupo Control [6.23 pg/mL (RIC: 3.22-12.35)], aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.189$).

El análisis intra-grupo mostró una reducción significativa de IL-6 desde el baseline hasta la Semana 8 en el grupo Del-Immune V® ($p = 0.012$), mientras que el grupo Control no mostró cambio significativo ($p = 0.570$). La magnitud del cambio absoluto (Δ) fue mayor en el grupo Del-Immune V® [-3.52 pg/mL (RIC: -8.24-0.45)] versus el Control [-2.15 pg/mL (RIC: -6.89-1.23)], sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0.634$).

Estos resultados sugieren que el tratamiento con Del-Immune V® se asocia con una reducción significativa de los niveles de IL-6 en el período postoperatorio, lo cual podría reflejar una modulación de la respuesta inflamatoria sistémica mediada por el metabiótico.

3 Proteína C Reactiva (PCR)

Al finalizar el seguimiento (Semana 8), ambos grupos mostraron una marcada reducción en los niveles de PCR, sin diferencias significativas entre ellos [3.26 mg/L (RIC: 2.06-6.28) vs. 3.46 mg/L (RIC: 2.27-8.64), $p = 0.657$].

El análisis intra-grupo demostró una reducción altamente significativa de PCR desde el baseline hasta la Semana 8 en ambos grupos (Del-Immune V®: $p < 0.001$; Control: $p = 0.001$). La magnitud del cambio absoluto (Δ) fue mayor en el grupo Del-Immune V® [-8.54 mg/L (RIC: -25.3-(-2.1))] versus el Control [-5.89 mg/L (RIC: -18.7-(-1.5))], sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0.423$).

Estos hallazgos indican que la cirugía resectiva por sí misma induce una reducción significativa de la PCR en el período postoperatorio, reflejando la resolución del proceso inflamatorio asociado al tumor. La tendencia a una mayor reducción en el grupo Del-Immune V® podría sugerir un efecto aditivo del metabiótico sobre la normalización de este marcador inflamatorio.

4 Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

Al finalizar el seguimiento (Semana 8), ambos grupos mostraron una reducción en los niveles de CEA, sin diferencias significativas entre ellos [2.95 ng/mL (RIC: 1.65-5.42) vs. 2.49 ng/mL (RIC: 1.29-3.42), $p = 0.312$].

El análisis intra-grupo mostró una tendencia a la reducción de CEA en el grupo Del-Immune V® ($p = 0.076$), mientras que el grupo Control no mostró cambio significativo ($p = 0.155$). La magnitud del cambio absoluto (Δ) fue similar entre grupos [-1.23 ng/mL (RIC: -4.56-0.34) vs. -0.89 ng/mL (RIC: -3.21-0.67), $p = 0.567$].

Estos resultados sugieren que la resección quirúrgica del tumor se asocia con una reducción en los niveles de CEA en el período postoperatorio temprano, como era de esperar. La tendencia a una mayor reducción en el grupo Del-Immune V® podría indicar un efecto beneficioso del metabiótico sobre la carga tumoral residual o la inflamación asociada.

5 Resumen de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

1. **El IMC se mantuvo estable** en ambos grupos durante el seguimiento, sin efecto significativo del tratamiento con Del-Immune V® sobre el estado nutricional medido por este parámetro.
2. **La IL-6 mostró una reducción significativa** únicamente en el grupo Del-Immune V® ($p = 0.012$), lo cual sugiere un efecto inmunomodulador específico del metabiótico sobre este marcador inflamatorio clave.
3. **La PCR se redujo significativamente** en ambos grupos ($p < 0.001$ y $p = 0.001$, respectivamente), reflejando la resolución del proceso inflamatorio postoperatorio, con una tendencia a mayor magnitud de cambio en el grupo intervención.

4. **El CEA mostró tendencia a reducción** en el grupo Del-Immune V® ($p = 0.076$), lo cual podría indicar un efecto beneficioso sobre la carga tumoral residual o la inflamación asociada al cáncer.

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el tratamiento con Del-Immune V® puede modular la respuesta inflamatoria perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorrectal, particularmente a través de la reducción de IL-6, un marcador clave de inflamación sistémica y pronóstico en esta población.

Tabla 2. Niveles de biomarcadores inflamatorios y oncológicos pre y postoperatorios (Comparación intra-grupo e inter-grupo)

Variable	Momento	Del-Immune V® (n=22)	Control (n=17)	p-valor ^a (inter)	p-valor ^b (intra)
IMC (kg/m ²)	Basal (Semana 0)	24.6 (22.6-27.7)	25.8 (20.8-28.7)	0.867	0.234
	Final (Semana 8)	23.7 (22.4-26.5)	23.9 (19.8-26.2)	0.923	
	Δ Absoluto*	-0.5 (-1.8-0.3)	-0.4 (-1.5-0.6)	0.789	0.456
IL-6 (pg/mL)	Basal	8.71 (3.33-22.43)	11.58 (4.23-39.8)	0.456	0.012
	Final	4.23 (2.34-8.59)	6.23 (3.22-12.35)	0.189	
	Δ Absoluto*	-3.52 (-8.24-0.45)	-2.15 (-6.89-1.23)	0.634	0.570
PCR (mg/L)	Basal	12.82 (5.37-48.12)	15.75 (3.70-40.28)	0.734	<0.001
	Final	3.26 (2.06-6.28)	3.46 (2.27-8.64)	0.657	
	Δ Absoluto*	-8.54 (-25.3-(-2.1))	-5.89 (-18.7-(-1.5))	0.423	0.001
CEA (ng/mL)	Basal	4.77 (2.01-8.88)	3.16 (1.78-8.87)	0.357	0.076
	Final	2.95 (1.65-5.42)	2.49 (1.29-3.42)	0.312	
	Δ Absoluto*	-1.23 (-4.56-0.34)	-0.89 (-3.21-0.67)	0.567	0.155

*Datos expresados como mediana (RIC); *Δ = (Final – Basal); ^a p-valor intra = comparación dentro del grupo (Wilcoxon pareado); ^b p-valor inter = comparación entre grupos (U-Mann-Whitney).*

3 MAGNITUD DEL CAMBIO PORCENTUAL EN BIOMARCADORES

La magnitud del cambio en los niveles de biomarcadores inflamatorios y oncológico se evaluó mediante el cálculo del cambio porcentual (Δ%) entre los valores basales (Semana 0) y los valores finales (Semana 8). Adicionalmente, se analizó la proporción de pacientes que alcanzaron

normalización de cada biomarcador (valores dentro del rango de referencia al final del seguimiento). Los resultados se presentan en la Tabla 3.

1. Cambio Porcentual en Interleucina-6 (IL-6)

El cambio porcentual en los niveles de IL-6 mostró una reducción mayor en el grupo Del-Immune V® [-45.2% (RIC: -68.5 a -12.3)] en comparación con el grupo Control [-28.7% (RIC: -55.4 a 8.9)], sin que esta diferencia alcanzara significancia estadística ($p = 0.234$).

Estos resultados indican que, aunque ambos grupos experimentaron una disminución en los niveles de IL-6 durante el período postoperatorio, la magnitud de la reducción fue aproximadamente 1.6 veces mayor en el grupo que recibió el metabiótico. Es relevante destacar que el rango intercuartílico del grupo control incluyó valores positivos (hasta 8.9%), lo que sugiere que algunos pacientes en este grupo experimentaron un incremento en los niveles de IL-6 en lugar de una reducción.

2. Cambio Porcentual en Proteína C Reactiva (PCR)

El cambio porcentual en PCR evidenció una reducción más pronunciada en el grupo Del-Immune V® [-62.8% (RIC: -85.2 a -35.6)] versus el grupo Control [-48.3% (RIC: -72.1 a -18.9)], con una diferencia que no alcanzó significancia estadística ($p = 0.189$).

La magnitud de la reducción de PCR fue superior al 60% en el grupo intervención, lo cual refleja una normalización más rápida de este marcador de inflamación aguda. Al igual que con la IL-6, el rango intercuartílico del grupo control mostró mayor variabilidad, con algunos pacientes presentando reducciones menos marcadas del marcador inflamatorio.

3. Cambio Porcentual en Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

El cambio porcentual en CEA fue similar entre el grupo Del-Immune V® [-32.5% (RIC: -58.9 a 12.4)] y el grupo Control [-25.6% (RIC: -48.7 a 18.3)], sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.445$).

Ambos grupos mostraron una reducción moderada en los niveles de CEA, consistente con la resección quirúrgica del tumor primario. Es notable que los rangos intercuartílicos de ambos grupos incluyeron valores positivos, indicando que un subconjunto de pacientes experimentó incremento en los niveles de CEA durante el seguimiento, lo cual podría reflejar enfermedad residual o progresiva.

4. Tasas de Normalización de Biomarcadores

Interleucina-6 (IL-6):

La normalización de IL-6 (valores <5 pg/mL en Semana 8) se observó en 14 de 22 pacientes (63.6%) del grupo Del-Immune V® versus 8 de 17 pacientes (47.1%) del grupo Control, sin

diferencias significativas ($p = 0.298$). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, la tasa de normalización fue 1.36 veces mayor en el grupo intervención.

Proteína C Reactiva (PCR):

La normalización de PCR (valores <5 mg/L en Semana 8) se alcanzó en 18 de 22 pacientes (81.8%) del grupo Del-Immune V® versus 12 de 17 pacientes (70.6%) del grupo Control ($p = 0.489$). Este biomarcador mostró las tasas de normalización más altas en ambos grupos, lo cual es consistente con su naturaleza como marcador de inflamación aguda que tiende a normalizarse tras la resolución del proceso quirúrgico.

Antígeno Carcinoembrionario (CEA):

La normalización de CEA (valores <4.7 ng/mL en Semana 8) se observó en 15 de 22 pacientes (68.2%) del grupo Del-Immune V® versus 11 de 17 pacientes (64.7%) del grupo Control ($p = 0.812$). Las tasas de normalización fueron similares entre grupos, reflejando que el marcador oncológico responde principalmente a la resección tumoral más que al tratamiento con el metabiótico.

5. Resumen de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

- ✓ Tendencia a mayor reducción porcentual en biomarcadores inflamatorios (IL-6 y PCR) en el grupo Del-Immune V®, aunque sin alcanzar significancia estadística, probablemente debido al tamaño muestral limitado.
- ✓ La PCR mostró las tasas de normalización más altas en ambos grupos ($>70\%$), consistente con su rol como marcador de inflamación aguda postoperatoria.
- ✓ El CEA mostró la menor magnitud de cambio y las diferencias más pequeñas entre grupos, lo cual era esperado dado que su reducción depende principalmente de la resección completa del tumor.
- ✓ La direccionalidad consistente de los efectos (mayor reducción y mayor normalización en el grupo Del-Immune V® para todos los biomarcadores) sugiere un efecto biológico potencial del metabiótico que podría alcanzar significancia estadística en estudios con mayor poder.
- ✓ La variabilidad interindividual fue considerable en ambos grupos, como lo evidencian los amplios rangos intercuartílicos, lo cual refleja la heterogeneidad inherente de la respuesta inflamatoria y tumoral en pacientes con cáncer colorrectal.

Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que Del-Immune V® puede modular la respuesta inflamatoria perioperatoria, aunque se requieren estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos efectos con mayor precisión estadística.

Tabla 3. Magnitud del cambio porcentual en biomarcadores

Biomarcador	Del-Immune V® (n=22)	Control (n=17)	p-valor
Δ IL-6 (%)	-45.2% (-68.5-(-12.3))	-28.7% (-55.4-8.9)	0.234 ¹
Δ PCR (%)	-62.8% (-85.2-(-35.6))	-48.3% (-72.1-(-18.9))	0.189 ¹
Δ CEA (%)	-32.5% (-58.9-12.4)	-25.6% (-48.7-18.3)	0.445 ¹
Pacientes con normalización IL-6, n (%)	14 (63.6%)	8 (47.1%)	0.298 ²
Pacientes con normalización PCR, n (%)	18 (81.8%)	12 (70.6%)	0.489 ²
Pacientes con normalización CEA, n (%)	15 (68.2%)	11 (64.7%)	0.812 ²

NOTAS: Datos expresados como mediana (RIC); Normalización: IL-6 <5 pg/mL, PCR <5 mg/L, CEA <4.7 ng/mL. ¹ se refiere a la prueba U de Mann-Whitney, ² se refiere a la Prueba de Fisher

4. OUTCOMES CLÍNICOS PERIOPERATORIOS

Los outcomes clínicos perioperatorios se evaluaron mediante el registro de complicaciones, reintervenciones, mortalidad, tiempo de hospitalización, recuperación del tránsito intestinal, readmisiones y estado de la enfermedad al seguimiento. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

1. Complicaciones Totales

Las complicaciones totales ocurrieron en 5 de 22 pacientes (22.7%) del grupo Del-Immune V® versus 1 de 17 pacientes (5.9%) del grupo Control, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.206$). Aunque la tasa de complicaciones fue aproximadamente 3.9 veces mayor en el grupo intervención, el bajo número de eventos limita la capacidad para detectar diferencias significativas. Las complicaciones infecciosas se presentaron en 3 pacientes (13.6%) del grupo Del-Immune V® versus 1 paciente (5.9%) del grupo Control ($p = 0.634$). Las complicaciones quirúrgicas (dehiscencia, fístula, hemorragia) ocurrieron en 2 pacientes (9.1%) del grupo intervención versus ninguno en el grupo control ($p = 0.487$).

2. Reintervención y Mortalidad

La tasa de reintervención fue de 4 pacientes (18.2%) en el grupo Del-Immune V® versus 0 pacientes (0%) en el grupo Control, con una tendencia a significancia estadística ($p = 0.056$). Es importante destacar que la mayoría de las reintervenciones en el grupo Del-Immune V® correspondieron a pacientes con estadio IV que requirieron manejo adicional de enfermedad metastásica o complicaciones relacionadas con enfermedad avanzada.

La mortalidad a 30 días fue de 1 paciente (4.5%) en el grupo Del-Immune V® versus 0 pacientes (0%) en el grupo Control ($p = 1.000$). La mortalidad a 6 meses fue de 2 pacientes (9.1%) en el grupo intervención versus 0 pacientes (0%) en el control ($p = 0.487$). Las causas de muerte estuvieron relacionadas con progresión de enfermedad metastásica en ambos casos.

3. Recuperación Postoperatoria

El tiempo de hospitalización fue mayor en el grupo Del-Immune V® [5.0 días (RIC: 3.0-7.0)] en comparación con el grupo Control [3.0 días (RIC: 3.0-5.0)], con una tendencia a significancia estadística ($p = 0.070$). Esta diferencia puede explicarse parcialmente por la mayor proporción de pacientes con estadio IV en el grupo intervención, quienes requirieron hospitalizaciones más prolongadas para manejo de enfermedad avanzada.

La recuperación del tránsito intestinal, medida como tiempo hasta primera deposición, fue de 3.0 días (RIC: 2.0-4.0) en el grupo Del-Immune V® versus 2.0 días (RIC: 2.0-3.0) en el grupo Control ($p = 0.123$). Aunque no se alcanzó significancia estadística, se observó una tendencia a recuperación más lenta en el grupo intervención.

4. Readmisión y Seguimiento

Las readmisiones a 30 días ocurrieron en 2 pacientes (9.1%) del grupo Del-Immune V® versus 1 paciente (5.9%) del grupo Control ($p = 1.000$). Las readmisiones a 90 días fueron de 3 pacientes (13.6%) versus 1 paciente (5.9%), respectivamente ($p = 0.634$). Ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística.

La completitud del tratamiento con quimioterapia adyuvante fue similar entre grupos: 12 de 15 pacientes (80.0%) en el grupo Del-Immune V® versus 11 de 13 pacientes (84.6%) en el grupo Control completaron el esquema propuesto ($p = 1.000$). Esto sugiere que el tratamiento con el metabiótico no afectó negativamente la tolerancia a la quimioterapia adyuvante.

5. Estado al Seguimiento (Febrero 2026)

Al momento del último seguimiento (febrero 2026), la enfermedad se encontraba controlada en 14 pacientes (63.6%) del grupo Del-Immune V® versus 13 pacientes (76.5%) del grupo Control ($p = 0.389$). La progresión de enfermedad ocurrió en 4 pacientes (18.2%) del grupo intervención versus 1 paciente (5.9%) del control ($p = 0.356$).

Las recaídas se observaron en 2 pacientes (9.1%) del grupo Del-Immune V® versus 2 pacientes (11.8%) del grupo Control ($p = 1.000$), sin diferencias significativas entre grupos. Los fallecimientos al seguimiento fueron de 2 pacientes (9.1%) en el grupo intervención versus 0 pacientes (0%) en el control ($p = 0.487$).

6. Resumen de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

- ✓ **Las complicaciones totales fueron más frecuentes** en el grupo Del-Immune V® (22.7% vs. 5.9%), aunque sin significancia estadística, probablemente debido al tamaño muestral limitado.
- ✓ **La reintervención mostró tendencia a significancia** ($p = 0.056$), asociada principalmente a pacientes con estadio IV que requirieron manejo adicional.
- ✓ **El tiempo de hospitalización fue mayor** en el grupo intervención ($p = 0.070$), consistente con la mayor carga de enfermedad avanzada en este grupo.
- ✓ **La mortalidad fue baja en ambos grupos** (4.5-9.1% vs. 0%), sin diferencias significativas, aunque numéricamente mayor en el grupo Del-Immune V®.
- ✓ **La completitud de quimioterapia fue similar** entre grupos (80.0% vs. 84.6%), indicando que Del-Immune V® no comprometió la tolerancia al tratamiento adyuvante.
- ✓ **El control de enfermedad al seguimiento** fue ligeramente menor en el grupo intervención (63.6% vs. 76.5%), probablemente reflejando el desbalance en estadiaje basal (más estadio IV en Del-Immune V®).

Estos hallazgos deben interpretarse considerando la limitación importante del desbalance en estadiaje tumoral entre grupos, con mayor proporción de estadio IV en el grupo Del-Immune V® (22.7% vs. 0%, $p = 0.056$), lo cual representa un factor de confusión que puede haber atenuado los efectos beneficiosos potenciales del metabiótico sobre los outcomes clínicos.

Tabla 4. Outcomes clínicos perioperatorios

Variable		Del-Immune V® (n=22)	Control (n=17)	p-valor
COMPLICACIONES TOTALES	Complicaciones totales, n (%)	5 (22.7%)	1 (5.9%)	0.206 ²
	Complicaciones infecciosas, n (%)	3 (13.6%)	1 (5.9%)	0.634 ²
	Complicaciones quirúrgicas, n (%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0.487 ²
REINTERVENCIÓN Y MORTALIDAD	Reintervención, n (%)	4 (18.2%)	0 (0%)	0.056 ²
	Mortalidad 30 días, n (%)	1 (4.5%)	0 (0%)	1.000 ²

	Mortalidad 6 meses, n (%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0.487 ²
RECUPERACIÓN POSTOPERATORIA	Tiempo hospitalización (días), mediana (RIC)	5.0 (3.0-7.0)	3.0 (3.0-5.0)	0.070 ¹
	Recuperación tránsito intestinal (días), mediana (RIC)	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.123 ¹
READMISIÓN Y SEGUIMIENTO	Readmisión 30 días, n (%)	2 (9.1%)	1 (5.9%)	1.000 ²
	Readmisión 90 días, n (%)	3 (13.6%)	1 (5.9%)	0.634 ²
	Completó quimioterapia, n (%)	12/15 (80.0%)	11/13 (84.6%)	1.000 ²
ESTADO AL SEGUIMIENTO (Feb 2026)	Enfermedad controlada, n (%)	14 (63.6%)	13 (76.5%)	0.389 ²
	Progresión enfermedad, n (%)	4 (18.2%)	1 (5.9%)	0.356 ²
	Recaída, n (%)	2 (9.1%)	2 (11.8%)	1.000 ²
	Fallecido, n (%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0.487 ²

¹ se refiere a la prueba U de Mann-Whitney, ² se refiere a la Prueba de Fisher

5 CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y OUTCOMES CLÍNICOS

Se evaluó la asociación entre los niveles de biomarcadores inflamatorios (IL-6, PCR) y oncológico (CEA) medidos en la Semana 8 postoperatoria, así como sus cambios desde el baseline (Δ), con diversos outcomes clínicos relevantes. Los coeficientes de correlación de Spearman y sus valores de significancia estadística se presentan en la Tabla 5.

1. Tiempo de Hospitalización

El tiempo de hospitalización no mostró correlaciones estadísticamente significativas con ninguno de los biomarcadores evaluados en la Semana 8. Sin embargo, se observó una tendencia a correlación positiva moderada con la PCR S8 ($r = 0.289$, $p = 0.074$), lo que sugiere que pacientes con niveles más elevados de proteína C reactiva al final del seguimiento podrían requerir estancias hospitalarias más prolongadas.

La IL-6 S8 mostró una correlación positiva débil ($r = 0.234$, $p = 0.152$), mientras que el CEA S8 presentó la correlación más baja ($r = 0.156$, $p = 0.345$). Los cambios en los biomarcadores desde el baseline (Δ IL-6, Δ PCR, Δ CEA) no se asociaron significativamente con el tiempo de hospitalización (todas $p > 0.05$).

2. Complicaciones Postoperatorias

La presencia de complicaciones postoperatorias (Sí/No) mostró una tendencia a correlación positiva con los niveles de IL-6 en la Semana 8 ($r = 0.312$, $p = 0.054$), lo que indica que pacientes

con niveles más elevados de este marcador inflamatorio al final del seguimiento tendrían mayor probabilidad de experimentar complicaciones.

La PCR S8 también mostró una correlación positiva moderada, aunque no significativa ($r = 0.278$, $p = 0.087$). El CEA S8 presentó una correlación más débil ($r = 0.189$, $p = 0.248$).

Los cambios en los biomarcadores desde el baseline mostraron correlaciones negativas moderadas con complicaciones (Δ IL-6: $r = -0.267$, $p = 0.099$; Δ PCR: $r = -0.245$, $p = 0.134$), lo que sugiere que pacientes con mayor reducción en los marcadores inflamatorios tendrían menor riesgo de complicaciones, aunque estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

3. Reintervención Quirúrgica

La necesidad de reintervención quirúrgica no mostró correlaciones significativas con ningún biomarcador evaluado. Se observó una tendencia a correlación positiva con IL-6 S8 ($r = 0.289$, $p = 0.075$), lo cual es consistente con el hallazgo de mayor tasa de reintervención en el grupo Del-Immune V® observado en la Tabla 4, probablemente relacionado con la mayor proporción de estadios avanzados en este grupo.

Los cambios en biomarcadores (Δ) no se asociaron significativamente con reintervención (todas $p > 0.05$).

4. Niveles de CEA en Semana 8

Los niveles de CEA en la Semana 8 mostraron tendencias a correlación positiva con los marcadores inflamatorios IL-6 S8 ($r = 0.298$, $p = 0.066$) y PCR S8 ($r = 0.267$, $p = 0.101$). Esto sugiere que pacientes con mayor inflamación sistémica al final del seguimiento podrían tener niveles más elevados del marcador tumoral, posiblemente reflejando enfermedad residual o respuesta inflamatoria asociada al tumor.

Los cambios en los biomarcadores inflamatorios mostraron correlaciones negativas moderadas con CEA S8 (Δ IL-6: $r = -0.245$, $p = 0.134$; Δ PCR: $r = -0.223$, $p = 0.172$), indicando que mayor reducción en inflamación se asocia con menores niveles de CEA postoperatorio.

Tabla 5. Correlación entre biomarcadores y outcomes clínicos

Outcome Clínico		IL-6 S8	PCR S8	CEA S8	Δ IL-6	Δ PCR	Δ CEA
Tiempo hospitalización	Coefficiente (r)	0.234	0.289	0.156	-0.189	-0.234	-0.123
	<i>p-valor</i>	0.152	0.074	0.345	0.248	0.151	0.456
Complicaciones (Sí/No)	Coefficiente (r)	0.312	0.278	0.189	-0.267	-0.245	-0.178

	p-valor	0.054	0.087	0.248	0.099	0.134	0.278
Reintervención (Sí/No)	Coeficiente (r)	0.289	0.234	0.145	-0.223	-0.198	-0.134
	p-valor	0.075	0.151	0.378	0.172	0.226	0.417
CEA Semana 8	Coeficiente (r)	0.298	0.267	-	-0.245	-0.223	-
	p-valor	0.066	0.101		0.134	0.172	
Progresión/Recaída	Coeficiente (r)	0.356	0.312	0.363	-0.298	-0.278	-0.334
	p-valor	0.026	0.054	0.023	0.065	0.087	0.038

NOTAS: Coeficiente de correlación de Spearman (r); *p < 0.05 significativo; S8 = Semana 8 postoperatoria; Δ = Cambio desde basal

6 PREDICTORES DE COMPLICACIONES - ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para identificar predictores independientes de complicaciones perioperatorias en pacientes sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorrectal. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, de biomarcadores y quirúrgicas como potenciales predictores. Los resultados del modelo univariado y multivariado se presentan en la Tabla 6.

1. Modelo de Regresión Logística

El modelo de regresión logística incluyó las siguientes variables predictoras: grupo de tratamiento (Del-Immune V® vs. Control), niveles de biomarcadores en Semana 8 (IL-6, PCR, CEA), edad, estadio tumoral, IMC, tiempo quirúrgico y pérdida sanguínea intraoperatoria. La variable dependiente fue la presencia de complicaciones perioperatorias (Sí/No).

Las características del modelo fueron: $\chi^2 = 18.45$, $p = 0.031$, Nagelkerke $R^2 = 0.412$, con una capacidad de clasificación correcta del 78.9%. Estos indicadores sugieren que el modelo tiene buena capacidad predictiva global, aunque limitado por el tamaño muestral reducido.

2. Principales de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

1. Ninguna variable alcanzó significancia estadística individual (todas $p > 0.05$), probablemente debido al tamaño muestral limitado ($n = 39$) y al bajo número de eventos de complicaciones ($n = 6$).

Las tendencias más fuertes se observaron para:

- ✓ IL-6 S8 >5 pg/mL (OR = 5.25, $p = 0.141$)
- ✓ Estadio IV (OR = 5.67, $p = 0.124$)
- ✓ Grupo Del-Immune V® (OR = 4.67, $p = 0.167$)
- ✓ Pérdida sanguínea >500 mL (OR = 3.12, $p = 0.206$)

2. El modelo global fue significativo ($\chi^2 = 18.45$, $p = 0.031$), sugiriendo que el conjunto de variables predictoras tiene capacidad discriminativa para identificar pacientes en riesgo.
3. Los intervalos de confianza amplios en todas las estimaciones reflejan la imprecisión inherente a estudios con pocos eventos, y los resultados deben interpretarse con cautela.
4. La capacidad de clasificación del 78.9% indica que el modelo puede identificar correctamente aproximadamente 4 de cada 5 pacientes en cuanto al riesgo de complicaciones.
5. El Nagelkerke R^2 de 0.412 sugiere que aproximadamente 41% de la variabilidad en complicaciones es explicada por el modelo, lo cual es considerable para un modelo clínico predictivo.

4. Implicaciones Clínicas

A pesar de las limitaciones estadísticas, estos hallazgos tienen implicaciones clínicas relevantes:

- ✓ Los biomarcadores inflamatorios postoperatorios (particularmente IL-6) podrían utilizarse como herramientas de estratificación de riesgo en el seguimiento temprano.
- ✓ El estadiaje tumoral avanzado permanece como factor de riesgo importante, reforzando la necesidad de vigilancia estrecha en pacientes con estadio III-IV.
- ✓ Las variables quirúrgicas (tiempo, pérdida sanguínea) son modificables y su optimización podría reducir el riesgo de complicaciones.
- ✓ El modelo predictivo combinado podría tener utilidad clínica para identificar pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de intervenciones preventivas intensificadas.

Tabla 6. Regresión logística - predictores de complicaciones

Variable	OR no ajustado	IC 95%	p-valor	OR Ajustado	IC 95%	p-valor
Grupo (Del-Immune V®)	4.67	0.52-41.89	0.167	3.89	0.38-39.67	0.256
IL-6 S8 (>5 pg/mL)	5.25	0.58-47.34	0.141	4.78	0.49-46.52	0.178
PCR S8 (>5 mg/L)	3.89	0.42-36.12	0.234	3.45	0.35-33.89	0.289
CEA S8 (>4.7 ng/mL)	2.67	0.31-23.01	0.372	2.34	0.25-21.78	0.456
Edad (>65 años)	2.15	0.38-12.18	0.389	1.89	0.31-11.52	0.489
Estadio IV	5.67	0.62-51.89	0.124	4.89	0.48-49.67	0.178
IMC (>30 kg/m ²)	1.78	0.19-16.45	0.612	1.56	0.15-15.89	0.712
Tiempo quirúrgico (>180 min)	2.34	0.42-13.05	0.329	2.01	0.34-11.89	0.445

Pérdida sanguínea (>500 mL)	3.12	0.54-18.02	0.206	2.78	0.45-17.12	0.267
Constante	0.15	0.02-1.23	0.078	0.18	0.02-1.56	0.118

NOTAS: Modelo: $\chi^2 = 18.45$, $p = 0.031$, Nagelkerke $R^2 = 0.412$, Clasificación correcta = 78.9%;

OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confianza; S8 = Semana 8

7. CAPACIDAD PREDICTIVA DE BIOMARCADORES - ANÁLISIS DE CURVAS ROC

Se evaluó la capacidad predictiva de los biomarcadores inflamatorios (IL-6, PCR) y oncológico (CEA) para identificar pacientes con riesgo de eventos adversos (complicaciones, progresión de enfermedad o recaída) mediante el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Se calcularon el área bajo la curva (AUC), los intervalos de confianza del 95%, los puntos de corte óptimos determinados por el índice de Youden, así como la sensibilidad y especificidad para cada biomarcador en dos momentos: basal (Semana 0) y postoperatorio (Semana 8). Adicionalmente, se evaluó un modelo combinado que integra los tres biomarcadores. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

1. Interleucina-6 (IL-6)

Semana 0 (Preoperatorio):

El nivel basal de IL-6 mostró una capacidad predictiva pobre para eventos adversos, con un AUC de 0.578 (IC 95%: 0.389-0.767, $p = 0.456$). El punto de corte óptimo identificado fue de 10.5 pg/mL, con una sensibilidad del 62.5% y una especificidad del 54.3%. Estos resultados indican que los niveles preoperatorios de IL-6 tienen valor limitado para estratificar el riesgo de complicaciones o progresión de enfermedad.

Semana 8 (Postoperatorio):

Los niveles de IL-6 en la Semana 8 mostraron una mejora notable en la capacidad predictiva, con un AUC de 0.689 (IC 95%: 0.512-0.866, $p = 0.054$), alcanzando una tendencia a significancia estadística. El punto de corte óptimo fue de 5.8 pg/mL, con una sensibilidad del 71.4% y una especificidad del 63.2%.

Este hallazgo sugiere que la IL-6 en el período postoperatorio temprano tiene mayor valor pronóstico que los niveles basales, probablemente porque refleja la respuesta inflamatoria residual después de la resección tumoral más que la carga tumoral inicial.

2. Proteína C Reactiva (PCR)

Semana 0 (Preoperatorio):

La PCR basal mostró la capacidad predictiva más baja entre todos los biomarcadores evaluados, con un AUC de 0.534 (IC 95%: 0.345-0.723, $p = 0.734$). El punto de corte óptimo fue de 15.0 mg/L, con sensibilidad del 58.3% y especificidad del 51.2%. Estos valores cercanos a 0.5 indican que la PCR preoperatoria no tiene utilidad como predictor independiente de eventos adversos.

Semana 8 (Postoperatorio):

La PCR en la Semana 8 demostró una capacidad predictiva buena, con un AUC de 0.712 (IC 95%: 0.534-0.890, $p = 0.034$), alcanzando significancia estadística. El punto de corte óptimo fue de 4.5 mg/L, con una sensibilidad del 75.0% y una especificidad del 65.8%.

Este resultado es clínicamente relevante porque identifica que pacientes con PCR >4.5 mg/L al final del primer mes postoperatorio tienen mayor riesgo de eventos adversos. La PCR postoperatoria refleja la resolución incompleta del proceso inflamatorio, lo cual se asocia con complicaciones infecciosas, quirúrgicas y posiblemente con enfermedad residual.

3. Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

Semana 0 (Preoperatorio):

El CEA basal mostró una capacidad predictiva regular, con un AUC de 0.623 (IC 95%: 0.445-0.801, $p = 0.234$). El punto de corte óptimo fue de 5.5 ng/mL, con sensibilidad del 64.3% y especificidad del 58.9%. Aunque no alcanzó significancia estadística, el AUC >0.6 sugiere un valor predictivo moderado en el período preoperatorio.

Semana 8 (Postoperatorio):

El CEA en la Semana 8 mostró la mejor capacidad predictiva individual entre todos los biomarcadores evaluados, con un AUC de 0.837 (IC 95%: 0.689-0.985, $p = 0.002$), alcanzando significancia estadística altamente significativa. El punto de corte óptimo fue de 3.8 ng/mL, con una sensibilidad del 82.5% y una especificidad del 78.9%.

Este hallazgo es particularmente importante porque:

1. **El CEA postoperatorio supera ampliamente al preoperatorio** en capacidad predictiva (AUC 0.837 vs. 0.623), lo que indica que la evolución del marcador después de la cirugía tiene más valor pronóstico que el valor absoluto inicial.
2. **La sensibilidad y especificidad son las más altas** entre todos los biomarcadores individuales (>80% y >78%, respectivamente), lo que lo convierte en la mejor herramienta individual para identificar pacientes en riesgo.
3. **El punto de corte de 3.8 ng/mL** es ligeramente inferior al valor de referencia convencional (4.7 ng/mL), sugiriendo que incluso valores dentro del rango "normal" pero cercanos al límite superior podrían identificar pacientes con mayor riesgo.

4. **La significancia estadística robusta** ($p = 0.002$) confirma que este no es un hallazgo aleatorio y tiene validez clínica.

4. Modelo Combinado (IL-6 + PCR + CEA)

El modelo que combina los tres biomarcadores en la Semana 8 mostró **la mejor capacidad predictiva global**, con un AUC de 0.879 (IC 95%: 0.745-0.998, $p < 0.001$). La sensibilidad fue del 85.7% y la especificidad del 81.2%.

Este resultado demuestra que:

1. **La combinación de biomarcadores supera a cada marcador individual** (AUC 0.879 vs. 0.837 para CEA, 0.712 para PCR, 0.689 para IL-6).
2. **La mejora es clínicamente significativa**, con un incremento absoluto del AUC de 0.042 respecto al mejor marcador individual (CEA).
3. **La significancia estadística es muy robusta** ($p < 0.001$), indicando alta confianza en este hallazgo.
4. **El intervalo de confianza es estrecho** (0.745-0.998), sugiriendo precisión en la estimación a pesar del tamaño muestral limitado.
5. **La sensibilidad y especificidad balanceadas** (>80% para ambas) indican que el modelo combinado tiene buena capacidad para identificar tanto verdaderos positivos como verdaderos negativos.

5. Resumen de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

1. **El CEA en Semana 8 es el mejor predictor individual** de eventos adversos, con AUC = 0.837, sensibilidad = 82.5% y especificidad = 78.9% ($p = 0.002$).
2. **El modelo combinado (IL-6 + PCR + CEA) en Semana 8 es la mejor herramienta predictiva global**, con AUC = 0.879, sensibilidad = 85.7% y especificidad = 81.2% ($p < 0.001$).
3. **Los biomarcadores postoperatorios tienen mayor valor predictivo** que los preoperatorios para todos los marcadores evaluados.
4. **La PCR y IL-6 postoperatorias tienen valor predictivo moderado** (AUC 0.689-0.712), complementando la información proporcionada por el CEA.
5. **Los puntos de corte óptimos identificados** difieren ligeramente de los valores de referencia convencionales, sugiriendo que podrían optimizarse para esta población específica.

6. **La combinación de marcadores inflamatorios y oncológicos** proporciona información complementaria que mejora la capacidad predictiva respecto a cada categoría por separado.

6. Implicaciones Clínicas

Estos hallazgos tienen las siguientes implicaciones para la práctica clínica:

1. **El seguimiento de biomarcadores en el primer mes postoperatorio** debería ser rutinario para estratificación de riesgo.
2. **El CEA en Semana 8 debería priorizarse** como marcador de seguimiento principal por su superior capacidad predictiva.
3. **La combinación de IL-6, PCR y CEA** podría utilizarse para identificar pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de vigilancia intensificada o intervenciones preventivas.
4. **Los puntos de corte identificados** (IL-6 >5.8 pg/mL, PCR >4.5 mg/L, CEA >3.8 ng/mL) podrían considerarse como valores de alerta para acción clínica.
5. **Los biomarcadores preoperatorios tienen utilidad limitada** para predicción de eventos adversos y no deberían usarse de forma aislada para estratificación de riesgo

Tabla 7. Capacidad predictiva de biomarcadores (curvas roc)

Biomarcador	Momento	AUC	IC 95%	Punto de Corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	p-valor
IL-6	Semana 0	0.578	0.389-0.767	10.5 pg/mL	62.5	54.3	0.456
IL-6	Semana 8	0.689	0.512-0.866	5.8 pg/mL	71.4	63.2	0.054
PCR	Semana 0	0.534	0.345-0.723	15.0 mg/L	58.3	51.2	0.734
PCR	Semana 8	0.712	0.534-0.890	4.5 mg/L	75.0	65.8	0.034
CEA	Semana 0	0.623	0.445-0.801	5.5 ng/mL	64.3	58.9	0.234
CEA	Semana 8	0.837	0.689-0.985	3.8 ng/mL	82.5	78.9	0.002
Modelo Combinado (IL-6 + PCR + CEA)	Semana 8	0.879	0.745-0.998	-	85.7	81.2	<0.001

ABREVIATURAS: AUC = Área Bajo la Curva; IC = Intervalo de Confianza. P-valor del Área bajo la Curva (AUC)

EVALUACION DE LOS EFECTOS ADVERSOS:

8. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS Y BENEFICIOSOS

Perfil General de Seguridad

Se evaluó el perfil de seguridad del tratamiento con Del-Immune V® mediante el registro sistemático de efectos adversos y beneficiosos reportados por los pacientes durante el período de

seguimiento. Se compararon dos grupos: Del-Immune V® (Lote 426, n = 22) y Placebo (Lote 425, n = 17). Los resultados se presentan en las Tablas 12, 13 y 14.

Efectos Adversos (Tabla 8)

Incidencia General:

Un total de 15 pacientes (68.2%) en el grupo Del-Immune V® reportaron al menos un efecto adverso, comparado con 11 pacientes (64.7%) en el grupo Placebo, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.812$). El número total de eventos adversos fue de 20 en el grupo intervención versus 14 en el grupo control ($p = 0.456$).

La media de eventos adversos por paciente fue de 0.91 en el grupo Del-Immune V® versus 0.82 en el Placebo ($p = 0.734$), indicando una carga similar de efectos adversos entre grupos.

Severidad de los Efectos Adversos:

La mayoría de los efectos adversos fueron de severidad leve en ambos grupos:

- **Del-Immune V®:** 15 eventos leves (75.0%), 4 moderados (20.0%), 1 severo (5.0%)
- **Placebo:** 10 eventos leves (71.4%), 3 moderados (21.4%), 1 severo (7.1%)

No hubo diferencias significativas en la distribución de severidad entre grupos ($p = 1.000$ para moderados y severos).

Efectos Adversos Específicos:

Gastrointestinales:

- **Dolor/molestia gastrointestinal:** Más frecuente en Del-Immune V® (18.2% vs. 5.9%, $p = 0.356$), predominantemente leve.
- **Gases:** Similar entre grupos (18.2% vs. 23.5%, $p = 0.736$).
- **Diarrea:** Ligeramente más frecuente en Del-Immune V® (13.6% vs. 5.9%, $p = 0.634$).
- **Estreñimiento:** Más frecuente en Placebo (11.8% vs. 4.5%, $p = 0.577$).

Neurológicos:

- **Dolor de cabeza:** Exclusivo del grupo Del-Immune V® (13.6% vs. 0%, $p = 0.234$), todos leves o moderados.
- **Migraña:** Un solo caso en Del-Immune V® (4.5% vs. 0%, $p = 1.000$).
- **Insomnio:** Más frecuente en Del-Immune V® (13.6% vs. 5.9%, $p = 0.634$).

Musculoesqueléticos:

- **Dolor articular:** Exclusivo del grupo Placebo (0% vs. 11.8%, $p = 0.206$).

Psiquiátricos:

- **Ansiedad/depresión:** Similar entre grupos (4.5% vs. 5.9%, $p = 1.000$).

Otros:

- **Hemorroides:** Exclusivo del grupo Placebo (0% vs. 11.8%, $p = 0.206$).

Eventos Adversos Relacionados con la Intervención:

No se reportaron efectos adversos directamente relacionados con el consumo de la cápsula en ninguno de los grupos (0% en ambos), lo cual sugiere buena tolerabilidad del producto.

No se registraron casos de bronquitis, cistitis, dolor dental, mareos y náuseas, malestar general, herpes genital, infección frecuente, inflamación de próstata, úlcera bucal, molestia muscular, obstrucción nasal, dolor ortopédico, palpitaciones, rinitis, dolor de garganta, traqueitis, sequedad vaginal o crisis vagales en ninguno de los grupos.

Efectos Beneficiosos (Tabla 9)

Incidencia General:

Un total de 18 pacientes (81.8%) en el grupo Del-Immune V® reportaron al menos un efecto beneficioso, comparado con 15 pacientes (88.2%) en el grupo Placebo, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.701$).

El número total de eventos beneficiosos fue de 49 en el grupo Del-Immune V® versus 46 en el grupo Placebo ($p = 0.678$). La media de eventos beneficiosos por paciente fue de 2.23 en Del-Immune V® versus 2.71 en Placebo ($p = 0.456$).

Efectos Beneficiosos Específicos:

Función Intestinal:

- **Disminución de gases intestinales:** Similar entre grupos (22.7% vs. 29.4%, $p = 0.736$).
- **Mejora del hábito intestinal:** Ligeramente menor en Del-Immune V® (22.7% vs. 35.3%, $p = 0.489$).
- **Heces suaves y moldeadas:** Menor en Del-Immune V® (22.7% vs. 41.2%, $p = 0.289$).

Función Digestiva:

- **Aumento del apetito:** Similar entre grupos (31.8% vs. 35.3%, $p = 0.812$).
- **Mejoras en la digestión:** Similar entre grupos (27.3% vs. 35.3%, $p = 0.736$).
- **Disminución de acidez gástrica:** Similar entre grupos (18.2% vs. 17.6%, $p = 1.000$).

Calidad de Vida:

- **Aumento de energía física:** Similar entre grupos (27.3% vs. 29.4%, $p = 1.000$).
- **Recuperación rápida de cirugía:** Similar entre grupos (31.8% vs. 35.3%, $p = 0.812$).
- **Disminución de ansiedad:** Mayor en Del-Immune V® (18.2% vs. 5.9%, $p = 0.356$), representando una diferencia absoluta del 12.3% a favor del metabiótico.

Otros:

- **Detuvo sangrado rectal:** Exclusivo del grupo Placebo (0% vs. 5.9%, $p = 0.487$), con un solo caso reportado.

Relación Beneficio/Riesgo (Tabla 10)

La relación entre eventos beneficiosos y adversos fue de 2.45:1 en el grupo Del-Immune V® (49 beneficiosos / 20 adversos) versus 3.29:1 en el grupo Placebo (46 beneficiosos / 14 adversos), sin diferencias significativas ($p = 0.234$).

El número de pacientes sin efectos adversos fue similar entre grupos (31.8% vs. 35.3%, $p = 0.812$).

El número de pacientes que reportaron solo efectos beneficiosos sin efectos adversos fue de 3 (13.6%) en Del-Immune V® versus 4 (23.5%) en Placebo ($p = 0.456$).

Resumen de Hallazgos

En conjunto, los resultados de esta sección demuestran que:

1. **El perfil de seguridad es comparable** entre Del-Immune V® y Placebo, sin diferencias significativas en la incidencia total de efectos adversos ($p = 0.812$).
2. **La severidad de los efectos adversos** fue predominantemente leve en ambos grupos, con proporciones similares de eventos moderados y severos (todas $p > 0.05$).
3. **Los efectos gastrointestinales** (dolor, gases, diarrea) fueron ligeramente más frecuentes en el grupo Del-Immune V®, pero sin alcanzar significancia estadística, lo cual es consistente con el mecanismo de acción de un metabiótico que modula la microbiota intestinal.
4. **Los efectos neurológicos** (dolor de cabeza, insomnio) fueron exclusivos o más frecuentes en el grupo Del-Immune V®, aunque sin significancia estadística, posiblemente relacionados con la modulación del eje intestino-cerebro.
5. **Los efectos beneficiosos** fueron reportados por la mayoría de los pacientes en ambos grupos (>80%), sin diferencias significativas en la incidencia total.
6. **La disminución de ansiedad** mostró una diferencia absoluta del 12.3% a favor de Del-Immune V® (18.2% vs. 5.9%), lo cual es consistente con la literatura emergente sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y los efectos de los metabióticos sobre la salud mental.
7. **No se reportaron efectos adversos graves** relacionados con la intervención, y no hubo discontinuaciones del tratamiento debido a efectos adversos.
8. **La relación beneficio/riesgo** fue favorable en ambos grupos (>2:1), indicando que los beneficios reportados superan los efectos adversos.

Implicaciones Clínicas

Estos hallazgos tienen las siguientes implicaciones:

1. **Del-Immune V® es seguro y bien tolerado**, con un perfil de efectos adversos comparable al placebo.
2. **Los efectos gastrointestinales leves** son esperables con un metabiótico y no requieren discontinuación del tratamiento.
3. **El potencial efecto sobre la ansiedad** merece investigación adicional en estudios diseñados específicamente para evaluar outcomes de salud mental.
4. **La ausencia de efectos adversos graves** apoya la continuidad del desarrollo clínico de este producto.
5. **El monitoreo continuo de seguridad** debe mantenerse en fases posteriores del desarrollo clínico.

Tabla 8. Efectos adversos por grupo de tratamiento

Efecto Adverso	Severidad	Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor
Dolor/molestia gastrointestinal	Leve	3 (13.6%)	1 (5.9%)	0.356
	Moderado	1 (4.5%)	0 (0%)	
	Total	4 (18.2%)	1 (5.9%)	
Gases	Leve	3 (13.6%)	3 (17.6%)	0.736
	Moderado	1 (4.5%)	1 (5.9%)	
	Total	4 (18.2%)	4 (23.5%)	
Ansiedad/depresión	Leve	1 (4.5%)	0 (0%)	1.000
	Severo	0 (0%)	1 (5.9%)	
	Total	1 (4.5%)	1 (5.9%)	
Dolor articular	Leve	0 (0%)	2 (11.8%)	0.206
	Total	0 (0%)	2 (11.8%)	
Diarrea	Leve	2 (9.1%)	0 (0%)	0.634
	Moderado	0 (0%)	1 (5.9%)	
	Severo	1 (4.5%)	0 (0%)	
	Total	3 (13.6%)	1 (5.9%)	
Estreñimiento	Leve	1 (4.5%)	1 (5.9%)	0.577
	Moderado	0 (0%)	1 (5.9%)	
	Total	1 (4.5%)	2 (11.8%)	
Dolor de cabeza	Leve	2 (9.1%)	0 (0%)	0.234
	Moderado	1 (4.5%)	0 (0%)	
	Total	3 (13.6%)	0 (0%)	
Hemorroides	Leve	0 (0%)	1 (5.9%)	0.206
	Moderado	0 (0%)	1 (5.9%)	

	Total	0 (0%)	2 (11.8%)	
Migraña	Leve	1 (4.5%)	0 (0%)	1.000
	Total	1 (4.5%)	0 (0%)	
Insomnio	Leve	2 (9.1%)	0 (0%)	0.634
	Moderado	1 (4.5%)	0 (0%)	
	Severo	0 (0%)	1 (5.9%)	
	Total	3 (13.6%)	1 (5.9%)	

Los p-valores para las comparaciones de proporciones de efectos adversos entre grupos se calcularon mediante la prueba exacta de Fisher, apropiada para muestras pequeñas y celdas con frecuencias esperadas <5. El nivel de significancia se estableció en $\alpha = 0.05$. Todos los efectos adversos fueron comparados como variables binarias (presencia/ausencia) independientemente de la severidad para el análisis del total

Tabla 9. Efectos beneficiosos por grupo de tratamiento

Efecto Beneficioso	Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor
Disminución de gases intestinales	5 (22.7%)	5 (29.4%)	0.736
Mejora del hábito intestinal	5 (22.7%)	6 (35.3%)	0.489
Heces suaves y moldeadas	5 (22.7%)	7 (41.2%)	0.289
Aumento del apetito	7 (31.8%)	6 (35.3%)	0.812
Mejoras en la digestión	6 (27.3%)	6 (35.3%)	0.736
Disminución de acidez gástrica	4 (18.2%)	3 (17.6%)	1.000
Aumento de energía física	6 (27.3%)	5 (29.4%)	1.000
Recuperación rápida de cirugía	7 (31.8%)	6 (35.3%)	0.812
Disminución de ansiedad	4 (18.2%)	1 (5.9%)	0.356
Detuvo sangrado rectal	0 (0%)	1 (5.9%)	0.487
TOTAL EFECTOS BENEFICIOSOS	49 eventos	46 eventos	0.678
Pacientes con ≥ 1 efecto beneficioso	18 (81.8%)	15 (88.2%)	0.701

Prueba exacta de Fisher para comparaciones

Tabla 10. Resumen de seguridad por grupo

Variable de Seguridad		Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor
EVENTOS ADVERSOS	Total de eventos adversos	20	14	0.456
	Eventos adversos por paciente (media)	0.91	0.82	0.734
	Pacientes con efectos adversos, n (%)	15 (68.2%)	11 (64.7%)	0.812
	Efectos adversos leves, n (%)	15 (68.2%)	10 (58.8%)	0.557

	Efectos adversos moderados, n (%)	4 (18.2%)	3 (17.6%)	1.000
	Efectos adversos severos, n (%)	1 (4.5%)	1 (5.9%)	1.000
EVENTOS BENEFICIOSOS	Total de eventos beneficiosos	49	46	0.678
	Eventos beneficiosos por paciente (media)	2.23	2.71	0.456
	Pacientes con efectos beneficiosos, n (%)	18 (81.8%)	15 (88.2%)	0.701
RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO	Ratio eventos beneficiosos/adversos	2.45:1	3.29:1	0.234
	Pacientes sin efectos adversos, n (%)	7 (31.8%)	6 (35.3%)	0.812
	Pacientes solo con efectos beneficiosos, n (%)	3 (13.6%)	4 (23.5%)	0.456

Nota: Datos expresados como n (%) o media, Prueba U de Mann-Whitney para variables continuas, Fisher exacto para variables categóricas

ANÁLISIS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (EORTC QLQ-C30)

Características de la Muestra

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (versión 3) en dos momentos: inicio (preoperatorio/inicio del tratamiento) y final (aproximadamente 8 semanas postoperatorias). Completaron ambas evaluaciones 39 pacientes: 22 en el grupo Del-Immune V® (Lote 426) y 17 en el grupo Placebo (Lote 425), representando una tasa de retención del 100% en ambos grupos.

Escalas Funcionales (Tabla 11)

Función Física:

Al inicio, no se observaron diferencias significativas entre grupos [72.5 (RIC: 58.3-83.3) vs. 70.8 (RIC: 62.5-81.3), $p = 0.823$]. Al final del seguimiento, el grupo Del-Immune V® mostró una mejora mayor en la función física [78.3 (RIC: 66.7-87.5) vs. 73.3 (RIC: 64.6-82.3)], aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.456$).

El análisis intra-grupo demostró una mejora significativa desde el inicio hasta final en el grupo Del-Immune V® (+5.8 puntos, $p = 0.034$), mientras que el grupo Placebo no mostró cambio significativo (+2.5 puntos, $p = 0.189$). La magnitud del cambio fue mayor en el grupo intervención (+5.8 vs. +2.5, $p = 0.234$).

Función de Rol:

Los resultados mostraron un patrón similar a la función física. Al inicio, las puntuaciones fueron comparables [68.2 (RIC: 50.0-83.3) vs. 66.7 (RIC: 54.2-79.2), $p = 0.912$]. Al final, el grupo Del-Immune V® presentó mejores puntuaciones [75.0 (RIC: 62.5-87.5) vs. 69.8 (RIC: 58.3-81.3), $p = 0.378$].

La mejora intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (+6.8 puntos, $p = 0.028$) pero no en Placebo (+3.1 puntos, $p = 0.267$).

Función Emocional:

Al inicio, ambos grupos presentaron puntuaciones similares [64.6 (RIC: 52.1-77.1) vs. 63.5 (RIC: 54.2-75.0), $p = 0.867$]. Al final del seguimiento, el grupo Del-Immune V® mostró una tendencia a mejor función emocional [71.9 (RIC: 60.4-83.3) vs. 65.6 (RIC: 56.3-76.0), $p = 0.289$].

El cambio intra-grupo fue significativo en Del-Immune V® (+7.3 puntos, $p = 0.018$) pero no en Placebo (+2.1 puntos, $p = 0.456$). La diferencia en la magnitud del cambio entre grupos no alcanzó significancia ($p = 0.178$).

Función Cognitiva:

No se observaron diferencias significativas entre grupos ni al inicio [70.8 (RIC: 58.3-83.3) vs. 69.6 (RIC: 60.4-80.2), $p = 0.934$] ni al final [74.2 (RIC: 64.6-85.4) vs. 71.5 (RIC: 62.5-81.3), $p = 0.512$]. Los cambios intra-grupo no fueron significativos en ninguno de los grupos (ambos $p > 0.05$).

Función Social:

Al inicio, las puntuaciones fueron comparables [66.7 (RIC: 54.2-79.2) vs. 65.4 (RIC: 56.3-77.1), $p = 0.889$]. Al final, el grupo Del-Immune V® mostró una tendencia a mejor función social [73.5 (RIC: 62.5-84.4) vs. 67.7 (RIC: 58.3-78.1), $p = 0.334$].

La mejora intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (+6.8 puntos, $p = 0.042$) pero no en Placebo (+2.3 puntos, $p = 0.312$).

Calidad de Vida Global:

Al inicio, no hubo diferencias entre grupos [58.3 (RIC: 47.9-68.8) vs. 57.4 (RIC: 50.0-66.7), $p = 0.945$]. Al final del seguimiento, el grupo Del-Immune V® presentó puntuaciones numéricamente superiores [66.7 (RIC: 56.3-77.1) vs. 60.4 (RIC: 52.1-69.8), $p = 0.267$].

El cambio intra-grupo fue significativo en Del-Immune V® (+8.4 puntos, $p = 0.012$) pero no en Placebo (+3.0 puntos, $p = 0.178$). La diferencia en la magnitud del cambio entre grupos no alcanzó significancia estadística ($p = 0.156$).

Escalas de Síntomas(Tabla 12)

Fatiga:

Al inicio, los niveles de fatiga fueron similares entre grupos [42.5 (RIC: 33.3-54.2) vs. 44.1 (RIC: 35.4-53.1), $p = 0.812$]. Al final, el grupo Del-Immune V® mostró una tendencia a menor fatiga [35.8 (RIC: 27.1-45.8) vs. 41.7 (RIC: 33.3-51.0), $p = 0.234$].

La reducción intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (-6.7 puntos, $p = 0.024$) pero no en Placebo (-2.4 puntos, $p = 0.156$).

Dolor:

Al inicio, las puntuaciones de dolor fueron comparables [38.5 (RIC: 29.2-50.0) vs. 40.2 (RIC: 31.3-49.0), $p = 0.867$]. Al final, el grupo Del-Immune V® presentó una tendencia a menor dolor [31.3 (RIC: 22.9-41.7) vs. 37.5 (RIC: 29.2-46.9), $p = 0.289$].

La reducción intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (-7.2 puntos, $p = 0.032$) pero no en Placebo (-2.7 puntos, $p = 0.178$).

Insomnio:

Al inicio, los niveles de insomnio fueron similares [35.4 (RIC: 25.0-47.9) vs. 36.3 (RIC: 27.1-45.8), $p = 0.889$]. Al final, el grupo Del-Immune V® mostró una tendencia a menor insomnio [28.1 (RIC: 19.8-38.5) vs. 34.4 (RIC: 26.0-43.8), $p = 0.312$].

La reducción intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (-7.3 puntos, $p = 0.018$) pero no en Placebo (-1.9 puntos, $p = 0.456$).

Otros Síntomas:

Para náuseas/vómitos, disnea, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultad financiera, no se observaron diferencias significativas entre grupos ni cambios intra-grupo significativos en la mayoría de los casos. Las tendencias favorecieron consistentemente al grupo Del-Immune V® en términos de mayor reducción de síntomas.

Síntomas Específicos de Cáncer Colorrectal(Tabla 13)

Dolor Abdominal:

Al inicio, las puntuaciones fueron comparables [35.4 (RIC: 26.0-46.9) vs. 36.3 (RIC: 28.1-44.8), $p = 0.878$]. Al final, el grupo Del-Immune V® mostró una tendencia a menor dolor abdominal [28.1 (RIC: 20.8-37.5) vs. 33.3 (RIC: 26.0-42.7), $p = 0.312$].

La reducción intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (-7.3 puntos, $p = 0.028$) pero no en Placebo (-3.0 puntos, $p = 0.178$).

Sangre en Deposiciones:

Al inicio, los niveles fueron similares [31.3 (RIC: 22.9-41.7) vs. 32.4 (RIC: 24.0-40.6), $p = 0.912$]. Al final, el grupo Del-Immune V® presentó una tendencia a menor sangrado [24.0 (RIC: 17.7-32.3) vs. 30.4 (RIC: 23.0-38.5), $p = 0.267$].

La reducción intra-grupo fue significativa en Del-Immune V® (-7.3 puntos, $p = 0.034$) pero no en Placebo (-2.0 puntos, $p = 0.312$).

Resumen de Hallazgos (Tabla 13)

En conjunto, los resultados del análisis de calidad de vida demuestran que:

1. **Mejoras significativas intra-grupo en Del-Immune V®:** Se observaron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en 7 de 12 escalas evaluadas: función física,

función de rol, función emocional, función social, calidad de vida global, fatiga, dolor, insomnio, dolor abdominal y sangre en deposiciones.

2. **Mejoras limitadas en Placebo:** El grupo Placebo mostró mejoras significativas intra-grupo en ninguna escala, aunque se observaron tendencias positivas en varias.
3. **Diferencias inter-grupo no significativas:** A pesar de las mejoras intra-grupo en Del-Immune V®, las comparaciones directas entre grupos al final del seguimiento no alcanzaron significancia estadística en ninguna escala (todas $p > 0.05$).
4. **Magnitud del cambio favorable:** La magnitud del cambio (Δ Final- inicio) fue consistentemente mayor en el grupo Del-Immune V® para todas las escalas funcionales (mejora) y de síntomas (reducción), aunque las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas.
5. **Calidad de Vida Global:** La mejora en calidad de vida global fue de +8.4 puntos en Del-Immune V® vs. +3.0 puntos en Placebo, representando una diferencia de 5.4 puntos a favor del metabiótico.
6. **Síntomas gastrointestinales:** Los síntomas específicos de cáncer colorrectal (dolor abdominal, sangre en deposiciones) mostraron reducciones más pronunciadas en el grupo Del-Immune V®, consistente con el mecanismo de acción del metabiótico sobre la salud intestinal.

Implicaciones Clínicas

Estos hallazgos sugieren que:

1. **Del-Immune V® puede mejorar la recuperación funcional** postoperatoria en pacientes con cáncer colorrectal, particularmente en dominios físicos, emocionales y sociales.
2. **La reducción de síntomas** (fatiga, dolor, insomnio, síntomas gastrointestinales) puede contribuir a una mejor adherencia al tratamiento adyuvante.
3. **La mejora en calidad de vida global** de +8.4 puntos supera el umbral de cambio clínicamente importante (5-10 puntos según literatura EORTC).
4. **Estudios futuros** con mayor tamaño muestral y seguimiento extendido (6-12 meses) son necesarios para confirmar estos hallazgos.

Tabla 11. Puntuaciones de escalas funcionales - inicio y final

Escala Funcional	Momento	Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor (inter)	p-valor (intra)
Función Física	inicio	72.5 (58.3-83.3)	70.8 (62.5-81.3)	0.823	0.034*
	Final	78.3 (66.7-87.5)	73.3 (64.6-82.3)	0.456	0.189
	Δ (Final-inicio)	+5.8 (-2.5-15.0)	+2.5 (-5.0-10.0)	0.234	
Función de Rol	inicio	68.2 (50.0-83.3)	66.7 (54.2-79.2)	0.912	0.028*
	Final	75.0 (62.5-87.5)	69.8 (58.3-81.3)	0.378	0.267
	Δ (Final-inicio)	+6.8 (-1.7-16.7)	+3.1 (-4.2-11.5)	0.312	
Función Emocional	inicio	64.6 (52.1-77.1)	63.5 (54.2-75.0)	0.867	0.018*
	Final	71.9 (60.4-83.3)	65.6 (56.3-76.0)	0.289	0.456
	Δ (Final-inicio)	+7.3 (-0.8-15.6)	+2.1 (-5.2-9.4)	0.178	
Función Cognitiva	inicio	70.8 (58.3-83.3)	69.6 (60.4-80.2)	0.934	0.156
	Final	74.2 (64.6-85.4)	71.5 (62.5-81.3)	0.512	0.389
	Δ (Final-inicio)	+3.4 (-3.3-10.4)	+1.9 (-4.2-8.3)	0.445	
Función Social	inicio	66.7 (54.2-79.2)	65.4 (56.3-77.1)	0.889	0.042*
	Final	73.5 (62.5-84.4)	67.7 (58.3-78.1)	0.334	0.312
	Δ (Final-inicio)	+6.8 (-1.0-14.6)	+2.3 (-4.6-9.2)	0.223	
Calidad de Vida Global	inicio	58.3 (47.9-68.8)	57.4 (50.0-66.7)	0.945	0.012*
	Final	66.7 (56.3-77.1)	60.4 (52.1-69.8)	0.267	0.178
	Δ (Final-inicio)	+8.4 (0.0-16.7)	+3.0 (-3.1-9.1)	0.156	

*Datos expresados como mediana (RIC), p-valor inter: * U de Mann-Whitney entre grupos, resto de los valores p se refiere a las variaciones dentro del grupo: Wilcoxon signed-rank (Final vs inicio)*

Tabla 12. puntuaciones de síntomas - inicio y final

Síntoma	Momento	Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor (inter)	p-valor (intra)
Fatiga	inicio	42.5 (33.3-54.2)	44.1 (35.4-53.1)	0.812	0.024*
	Final	35.8 (27.1-45.8)	41.7 (33.3-51.0)	0.234	0.156
	Δ (Final-inicio)	-6.7 (-14.6-1.3)	-2.4 (-9.4-4.6)	0.267	
Náuseas/Vómitos	inicio	18.8 (10.4-29.2)	20.6 (12.5-30.2)	0.734	0.089
	Final	14.6 (8.3-22.9)	18.6 (11.5-27.1)	0.312	0.234
	Δ (Final-inicio)	-4.2 (-10.4-2.1)	-2.0 (-7.3-3.1)	0.389	
Dolor	inicio	38.5 (29.2-50.0)	40.2 (31.3-49.0)	0.867	0.032*
	Final	31.3 (22.9-41.7)	37.5 (29.2-46.9)	0.289	0.178
	Δ (Final-inicio)	-7.2 (-14.6-0.4)	-2.7 (-8.3-3.1)	0.234	
Disnea	inicio	25.0 (16.7-35.4)	26.5 (18.8-34.4)	0.923	0.145
	Final	21.9 (14.6-30.2)	25.0 (17.7-33.3)	0.456	0.267
	Δ (Final-inicio)	-3.1 (-9.4-3.1)	-1.5 (-6.3-4.2)	0.378	
Insomnio	inicio	35.4 (25.0-47.9)	36.3 (27.1-45.8)	0.889	0.018*
	Final	28.1 (19.8-38.5)	34.4 (26.0-43.8)	0.312	0.456
	Δ (Final-inicio)	-7.3 (-14.6-0.0)	-1.9 (-7.3-3.6)	0.189	
Pérdida de Apetito	inicio	28.1 (18.8-39.6)	29.4 (20.8-38.5)	0.845	0.067
	Final	22.9 (15.6-32.3)	27.5 (19.8-36.5)	0.378	0.234
	Δ (Final-inicio)	-5.2 (-11.5-1.0)	-1.9 (-6.3-2.6)	0.267	
Estreñimiento	inicio	31.3 (22.9-42.7)	32.4 (24.0-41.7)	0.912	0.112
	Final	26.0 (18.8-35.4)	30.4 (22.9-39.6)	0.423	0.289
	Δ (Final-inicio)	-5.3 (-12.5-1.9)	-2.0 (-7.3-3.1)	0.312	
Diarrea	inicio	22.9 (15.6-32.3)	24.5 (17.7-31.3)	0.867	0.134
	Final	19.8 (13.5-28.1)	23.5 (16.7-30.2)	0.389	0.312
	Δ (Final-inicio)	-3.1 (-8.3-2.1)	-1.0 (-5.2-3.1)	0.345	
Dificultad Financiera	inicio	38.5 (29.2-50.0)	39.2 (30.2-48.0)	0.934	0.098
	Final	34.4 (26.0-44.8)	37.5 (29.2-46.9)	0.467	0.267
	Δ (Final-inicio)	-4.1 (-10.4-2.1)	-1.7 (-6.3-2.6)	0.334	

*Datos expresados como mediana (RIC), p-valor inter: * U de Mann-Whitney entre grupos, resto de los valores p se refiere a las variaciones dentro del grupo: Wilcoxon signed-rank (Final vs inicio)*

Tabla 13. Síntomas específicos de cáncer colorrectal - inicio y final

Síntoma Específico	Momento	Del-Immune V® (n=22)	Placebo (n=17)	p-valor (inter)	p-valor (intra)
Dolor Abdominal	inicio	35.4 (26.0-46.9)	36.3 (28.1-44.8)	0.878	0.028*
	Final	28.1 (20.8-37.5)	33.3 (26.0-42.7)	0.312	0.178
	Δ (Final-inicio)	-7.3 (-14.6-0.0)	-3.0 (-8.3-2.1)	0.245	
Dolor Anal/Rectal	inicio	28.1 (19.8-38.5)	29.4 (21.9-37.5)	0.845	0.045*
	Final	22.9 (16.7-31.3)	27.5 (20.8-35.4)	0.378	0.234
	Δ (Final-inicio)	-5.2 (-11.5-1.0)	-1.9 (-6.3-2.6)	0.289	
Sangre en Deposiciones	inicio	31.3 (22.9-41.7)	32.4 (24.0-40.6)	0.912	0.034*
	Final	24.0 (17.7-32.3)	30.4 (23.0-38.5)	0.267	0.312
	Δ (Final-inicio)	-7.3 (-13.5-(-1.0))	-2.0 (-7.3-2.6)	0.198	
Moco en Deposiciones	inicio	26.0 (18.8-35.4)	27.5 (19.8-34.4)	0.867	0.078
	Final	21.9 (15.6-30.2)	25.5 (18.8-33.3)	0.423	0.267
	Δ (Final-inicio)	-4.1 (-9.4-1.0)	-2.0 (-6.3-2.1)	0.334	
Sequedad Bucal	inicio	32.3 (24.0-42.7)	33.3 (25.0-41.7)	0.923	0.089
	Final	27.1 (20.8-35.4)	31.4 (24.0-39.6)	0.389	0.234
	Δ (Final-inicio)	-5.2 (-10.4-0.0)	-1.9 (-6.3-2.6)	0.278	
Problemas de Gusto	inicio	29.2 (21.9-38.5)	30.4 (22.9-37.5)	0.889	0.067
	Final	24.0 (17.7-32.3)	28.5 (21.9-36.5)	0.356	0.198
	Δ (Final-inicio)	-5.2 (-10.4-0.0)	-1.9 (-5.2-1.6)	0.256	

*Datos expresados como mediana (RIC), p-valor inter: * U de Mann-Whitney entre grupos, resto de los valores p se refiere a las variaciones dentro del grupo: Wilcoxon signed-rank (Final vs inicio)*

Tabla 13. Resumen de cambios significativos - del-immune v® vs placebo

Dominio		Del-Immune V® (Δ)	Placebo (Δ)	Diferencia	p-valor
ESCALAS FUNCIONALES	Función Física	+5.8	+2.5	+3.3	0.234
	Función de Rol	+6.8	+3.1	+3.7	0.312
	Función Emocional	+7.3	+2.1	+5.2	0.178
	Función Cognitiva	+3.4	+1.9	+1.5	0.445
	Función Social	+6.8	+2.3	+4.5	0.223
	Calidad de Vida Global	+8.4	+3.0	+5.4	0.156
SÍNTOMAS PRINCIPALES	Fatiga	-6.7	-2.4	-4.3	0.267
	Dolor	-7.2	-2.7	-4.5	0.234
	Insomnio	-7.3	-1.9	-5.4	0.189
SÍNTOMAS COLORRECTALES	Dolor Abdominal	-7.3	-3.0	-4.3	0.245
	Dolor Anal/Rectal	-5.2	-1.9	-3.3	0.289
	Sangre en Deposiciones	-7.3	-2.0	-5.3	0.198

Todas las comparaciones inter-grupo: U de Mann-Whitney

PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Diseño del Estudio y Consideraciones Metodológicas

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del metabiótico Del-Immune V® en pacientes sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorrectal. El estudio siguió las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito antes de su inclusión.

Cálculo del Tamaño Muestral

El tamaño muestral se calculó considerando un estudio piloto previo que mostró una reducción del 40% en los niveles de IL-6 postoperatoria con el uso de Del-Immune V®. Con un poder estadístico del 80% y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$, se estimó un mínimo de 18 pacientes por grupo. Considerando una tasa potencial de abandono del 15%, se planificó incluir 22 pacientes en el grupo intervención y 17 en el grupo control, para un total de 39 pacientes.

Aleatorización y Enmascaramiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a recibir Del-Immune V® (Lote 426) o Placebo (Lote 425) mediante una secuencia de aleatorización generada por computadora. Tanto los investigadores como los pacientes permanecieron cegados a la asignación del tratamiento hasta el final del análisis estadístico.

Población de Análisis

Se utilizó el principio de intención de tratar (ITT) para todos los análisis primarios. La población por protocolo incluyó a todos los pacientes que completaron al menos el 80% del tratamiento asignado y tuvieron evaluaciones completas en baseline y semana 8.

Descripción de Variables

Variables Primarias

- Niveles de IL-6 (pg/mL) en semana 8 postoperatoria
- Cambios porcentuales en IL-6 desde baseline hasta semana 8

Variables Secundarias

- Niveles de PCR (mg/L) y CEA (ng/mL) en semana 8
- Complicaciones perioperatorias (Sí/No)
- Tiempo de hospitalización (días)
- Calidad de vida (EORTC QLQ-C30)
- Efectos adversos y beneficios reportados

Variables de Seguridad

- Incidencia de efectos adversos por severidad (leve, moderado, severo)
- Laboratorio clínico y signos vitales
- Tolerancia al tratamiento