

Nutrición enteral oral domiciliaria en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave

Oral nutritional supplements in cancer
patients with moderate-severe malnutrition
receiving active treatment

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECEMENTO
EN SAÚDE

Nutrición enteral oral domiciliaria en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave

Oral nutritional supplements in cancer
patients with moderate-severe malnutrition
receiving active treatment

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECEMENTO
EN SAÚDE

Paz Valiñas, L.

Nutrición enteral oral domiciliaria en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave / Lucinda Paz Valiñas ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2022

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-22-075-4

Depósito Legal: C 1013-2022

1. Estado Nutricional. 2. Nutrición Enteral 3. Desnutrición. 4. Neoplasias. I. España. Ministerio de Sanidad. II. I. Maceira Rozas, MC II. Faraldo Vallés, MJ III. España. Ministerio de Sanidad IV. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Fecha de edición: 2022

Edita: Ministerio de Sanidad. Madrid

Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico.

Avalia-t. Santiago de Compostela.

NIPO: 133-22-075-4

Depósito Legal: C 1013-2022

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, unidad dependiente de la Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe:

Paz Valiñas L, Maceira Rozas MC, Feraldo Valles MJ. Nutrición enteral oral domiciliaria en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2022.

Índice

Lista de tablas	9
Lista de figuras	11
Lista de abreviaturas	13
Resumen	15
Summary	23
Justificación	31
1. Introducción	33
1.1. Descripción de la desnutrición en el paciente oncológico	33
1.1.1. Problema de salud diana	33
1.1.2. Manejo diagnóstico y terapéutico de la desnutrición en el paciente oncológico	38
1.1.3. Población diana	45
1.2. Descripción y características técnicas del procedimiento a estudio	46
1.2.1. Características de la nutrición enteral domiciliaria	46
1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones	47
1.2.3. Utilización de la nutrición enteral domiciliaria	47
1.2.4. Requerimientos de los SNO. Indicación y prestación	48
1.2.5. Financiación de la nutrición enteral domiciliaria	48
2. Alcance y objetivo	51
2.1. Objetivos principales	51
2.2. Objetivos secundarios	51
3. Método	53
3.1. Metodología de elaboración del informe	53
3.1.1. Criterio de selección de estudios	53
3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	54
3.1.3. Selección y síntesis de la evidencia	54
3.1.4. Valoración de la evidencia y del riesgo de sesgos	55
3.1.5. Implicación de los pacientes	55
3.1.6. Modificación del protocolo	55
4. Resultados	57
4.1. Descripción de la evidencia disponible	57
4.1.1. Resultados de la búsqueda	57
4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados	58
4.2. Seguridad de la administración de SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-severa	64
4.3. Eficacia de los SNO en el paciente con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave.	64

4.3.1.	Mortalidad/supervivencia	65
4.3.2.	Morbilidad	65
4.3.3.	Estado nutricional	65
4.3.4.	Peso corporal	66
4.3.6.	Estancia hospitalaria	67
4.3.7.	Calidad de vida y variables funcionales	67
4.4.	Recomendaciones guía ESPEN sobre el empleo de SNO en pacientes con cáncer y tratamiento activo.	68
4.5.	Estudios en marcha	69
4.5.1.	Descripción de los estudios primarios en marcha	69
4.6.	Perspectiva del paciente	74
4.6.1.	Aceptabilidad	74
4.6.2.	Preferencias sensoriales	74
5.	Consideraciones de implementación	77
5.1.	Aspectos económicos	77
5.2.	Aspectos organizativos	78
6.	Aspectos éticos, sociales y legales	79
7.	Discusión	81
7.1.	Búsqueda de la literatura	81
7.2.	Calidad de los estudios incluidos	82
7.3.	Discusión de los resultados de seguridad	83
7.4.	Discusión de los resultados de eficacia	83
7.4.1.	Ingesta energética, peso corporal y estado nutricional	84
7.4.2.	Otras variables	86
7.5.	Perspectiva de los pacientes	89
7.5.1.	Aceptabilidad	89
7.5.2.	Preferencias sensoriales	89
7.6.	Aspectos económicos, y organizativos	91
8.	Conclusiones	93
8.1.	Eficacia y seguridad de la administración de los suplementos nutricionales orales	93
8.2.	Perspectiva del paciente	94
	Referencias bibliográficas	97
	Anexos	103
	Anexo A. Estrategia de búsqueda	103
	Anexo B. Tablas de evidencia	106
	Anexo C. Perfiles de evidencia GRADE	118
	Anexo D. Valoración de sesgos de los estudios incluidos	121
	Anexo E. Adaptación del formulario de la HTAi dirigido a pacientes y/o familiares o cuidadores para la inclusión de su experiencia y perspectiva.	139
	Anexo F. Artículos excluidos	147

Lista de tablas

Tabla 1. Localización del tumor y efectos adversos.	34
Tabla 2. Efectos adversos por el tratamiento antitumoral	35
Tabla 3. Efectos de la radioterapia según el área irradiada.	35
Tabla 4. Porcentaje de pacientes desnutridos en función de la localización del cáncer	38
Tabla 5. Criterios diagnósticos para desnutrición en adultos	39
Tabla 6. Criterios fenotípicos y etiológicos para el diagnóstico de desnutrición	40
Tabla 7. Umbrales para gradar la gravedad de la desnutrición en moderada y severa	41
Tabla 8. Criterios diagnósticos para desnutrición en niños	43
Tabla 9. Pregunta de investigación en formato PICOD	53
Tabla 10. Características de los estudios de la revisión sistemática de Baldwin, 2012	60
Tabla 11. Características de los ECAs incluidos en la actualización	63
Tabla 12. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos mediante la herramienta RoB. 2	63
Tabla 13. Datos de morbilidad de los ECAs	65
Tabla 14. Cambios peso corporal e IMC reportados por Zhu et al (25)	66
Tabla 15. Calidad de vida y estado funcional. Guía de la ESPEN y ECAs que lo actualizan	68
Tabla 16. Listado de los ECAs en marcha localizados	70
Tabla 17. Estudios de impactos económicos de la desnutrición en pacientes con cáncer.	78

Lista de figuras

Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el período 2018-2040, ambos sexos	36
Figura 2. Número de fallecimientos por tumores en la población mundial para el período 2018-2040, ambos sexos.	38
Figura 3. Esquema de cribado, diagnóstico y gradación de la desnutrición (GLIM).	42
Figura 4. Propuesta de algoritmo sobre intervención nutricional incorporando el estado nutricional	45
Figura 5. Diagrama de flujo de los estudios recuperados y seleccionados	58
Figura 6. Proporción de cumplimiento de cada dominio por todos los estudios en evaluación	64

Lista de abreviaturas

CSCO: Sociedad China de Oncología Clínica

EAPC: Asociación Europea de Cuidados Paliativos

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

ESSO: Sociedad Europea de Cirugía Oncológica

GPC: guía de práctica clínica

IMC: índice de masa corporal

NRS: *Nutritional Risk Screening*

OMS: Organización Mundial de la Salud

SFP: *Supplemented food products*

SGA: evaluación subjetiva global

SNO: suplementos nutricionales orales

TSA: *taste and smell alterations*

Resumen

Introducción

El paciente con cáncer en tratamiento activo es aquel que, presentando una enfermedad oncológica, está recibiendo tratamiento con fármacos antineoplásicos, radioterapia y/o cirugía. Tanto la enfermedad como su tratamiento producen una gama de efectos secundarios que puede repercutir de forma negativa en el estado nutricional. La desnutrición en el paciente oncológico es un problema frecuente que va a afectar al resultado terapéutico del propio tratamiento y al pronóstico general del paciente, con un deterioro de la calidad de vida, un incremento de la incidencia de infecciones, con estancias hospitalarias más prolongadas y un aumento del riesgo de mortalidad. La prevalencia de la desnutrición en estos pacientes varía entre el 20% a más del 70% a nivel mundial y depende de la edad, el estadio y tipo de cáncer. Los pacientes con cáncer gastrointestinal, de cabeza y cuello, pulmón e hígado son los que presentan un elevado riesgo de desnutrición, y la prevalencia es más alta en pacientes de edad avanzada comparada con los más jóvenes, así como en aquellos en los que el estadio del cáncer es más avanzado en relación con estadios más tempranos. En España, un estudio referenció que el 52% de los pacientes presentaron desnutrición moderada-severa y el 97,6% requirió alguna forma de apoyo nutricional. A pesar de que la nutrición se considera un aspecto importante en la atención integral del paciente con cáncer, diferentes estudios han puesto en manifiesto la baja calidad y apoyo de los cuidados nutricionales proporcionados a estos pacientes, así como la escasa implantación de las herramientas de cribado nutricional en la población oncológica. Los suplementos nutricionales orales (SNO) hacen referencia a aquellas fórmulas enterales que se recomiendan en la nutrición enteral domiciliaria y que utilizan la vía oral para su administración. Diferentes estudios sugieren posibles efectos beneficiosos de los SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo en cuanto a la disminución de la desnutrición y al aumento de la capacidad funcional y la calidad de vida, aunque su efecto sobre la reducción de la mortalidad no está claro.

Objetivos

Realizar un informe de evaluación que recoja la evidencia científica existente sobre la eficacia y seguridad del tratamiento nutricional enteral domiciliario mediante SNO en pacientes, adultos y pediátricos, con cáncer

en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave que no revierte mediante la ingesta de alimentos de consumo ordinario.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos (Cochrane Library, INAHTA, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, GIN, NICE, SIGN y ClinicalTrials.gov) actualizada en mayo de 2020. Se siguieron unos criterios explícitos de inclusión/exclusión previamente definidos y basados en la pregunta de investigación PICOD (pacientes, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio). La selección de los estudios se ha llevado a cabo por dos revisoras de forma independiente y la calidad de la evidencia de los estudios incluidos se valoró con el sistema GRADE. La evaluación del riesgo de sesgos se realizó siguiendo diferentes escalas y herramientas según el diseño de los estudios: el AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Reviews*), para revisiones sistemáticas, el Cochrane *Risk of Bias* (RoB) 2.0 para ensayos controlados y aleatorizados (ECAs) y el AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) para las guías de prácticas clínicas (GPC).

Resultados

- **Búsqueda de la literatura y calidad de los estudios**

La búsqueda de la literatura recuperó un total de 1711 referencias (994 sin duplicados). Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 77 estudios para su lectura a texto completo, de los que se incluyeron 4 publicaciones en población adulta (n=1777 pacientes incluidos) de los que se seleccionó como documento de referencia una GPC sobre la nutrición en pacientes con cáncer publicada por la ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) en el año 2017 y que obtuvo un buen resultado global, con buenos resultados para la mayoría de los dominios según la herramienta AGREE, lo que refleja su rigor metodológico y transparencia. La evidencia de esta GPC fue actualizada por 3 ECAs publicados entre los años 2017 y 2019 que tras su valoración por la herramienta RoB.2, sus resultados deben ser tomados con cautela porque, aunque no presenten un riesgo alto de sesgos, presentan diversos puntos críticos (relacionados con la pérdida de pacientes, falta de enmascaramiento, etc.), lo que conllevó a obtener un nivel de evidencia bajo tras ser evaluado mediante el sistema GRADE. Para el apartado de la perspectiva de los pacientes, se seleccionó una revisión

sistemática publicada en 2019 que evaluó las preferencias sensoriales de los SNO en pacientes con cáncer, y que incluyó 19 estudios y un total de 1280 participantes y que evaluó y con una calidad moderada según la herramienta AMSTAR. Ningún estudio realizado en niños o adolescentes cumplió con los criterios de inclusión.

- **Seguridad**

La GPC de la ESPEN no incluye información sobre eventos adversos por la toma de SNO. Los ECAs que la actualizaron no encontraron diferencias entre el grupo tratado con SNO en comparación con el grupo control (cuidado estándar) en relación a los potenciales efectos adversos por la ingesta de SNO como: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, falta de apetito o estreñimiento.

- **Eficacia**

La efectividad fue valorada a través de las siguientes variables:

- Ingesta energética: los estudios incluidos referenciaron una mayor ingesta energética en los pacientes que recibieron los suplementos con una diferencia media de 432kcal/día (IC95%: 172-693; $p=0,001$) en grupos que recibieron terapia nutricional (con SNO, con consejo dietético, o con ambos) comparado con aquellos que recibieron los cuidados rutinarios según la GPC de la ESPEN. Uno de los ECAs posteriores también corroboran estos datos, con una mayor ingesta energética diaria en periodo perioperatorio en el grupo de SNO vs. cuidados estándar ($p=0,03$).
- Peso corporal: la GPC reportó una mejora en el peso corporal con una diferencia media en el peso de 1,86 kg ($p=0,02$) a favor del grupo intervenido (con SNO, con consejo dietético, o con ambas) pero con heterogeneidad estadísticamente significativa. Solo un ECA posterior analizó esta variable no encontrando diferencias entre los grupos y otro realizado en paciente gastrectomizados mostró una menor pérdida del peso corporal e IMC en aquellos pacientes que recibieron SNO durante 60 y 90 días consecutivos frente al grupo control ($p<0,05$).
- Estado nutricional: un ECA encontró diferencias a favor del grupo de SNO vs. control entre la primera y cuarta visita en la evaluación subjetiva global (SGA), con un $5,4\pm 0,55$ vs. $5,2\pm 0,59$ ($p=0,05$), pero el NRS (*Nutritional Risk Screening*) no muestra diferencias entre los grupos, con una puntuación de $2,5\pm 0,6$ vs. $2,6\pm 0,00$ ($p=0,47$). Al analizar el estado nutricional a través de las

variables bioquímicas observaron diferencias en la concentración de albúmina en la tercera visita en el grupo SNO vs. control (39,9 vs. 35,5; $p = 0,01$) que se mantuvo en la cuarta visita. En esta, la prealbúmina fue más elevada en el grupo SNO comparada con el control (35,0 vs. 29,1; $p = 0,001$) respectivamente. Sin embargo, otro estudio no encontró cambios significativos en los indicadores de laboratorio relacionados con la nutrición.

- Mortalidad/supervivencia: la GPC de la ESPEN no reportó diferencias en la supervivencia entre los grupos de intervención con SNO, consejo dietético, o ambos, con un $RR=1,06$ (IC95%: 0,92-1,22; $p=0,43$) y sin eventos de mortalidad en los grupos tratados en la evidencia que actualiza esta guía.
 - Morbilidad: datos de un ECA (pacientes sometidos a gastrectomía), mostraron una menor tasa de morbilidad general y local (eventos adversos relacionados con la herida) en los pacientes con desnutrición grave tratados con SNO vs. el grupo control ($p<0,05$). Con una incidencia de complicaciones infecciosas, relacionadas con la herida y con la acumulación de líquido, menores en el grupo tratado en comparación con los cuidados estándar (4,5% vs. 37,5%; $p=0,024$). No obstante, no explican si esta diferencia tan es debida solo al efecto de la administración de los SNO. Por el contrario, y también en pacientes con cáncer gastrointestinal, un ECA no encontró infecciones ni otras complicaciones en ninguno de los grupos de comparación tras la cirugía.
 - Estancia hospitalaria: solo un ECA comunicó estos datos, no encontrando diferencias entre los grupos de SNO vs. control tanto para la estancia hospitalaria (10,1±5,1 vs. 12,6±9,4; $p=0,367$) como para la tasa de readmisión (4,5% vs. 21,4%; $p=0,277$).
 - Calidad de vida y variables funcionales: la GPC de la ESPEN observó que los SNO estuvieron asociados con una mejoría significativa en la calidad de vida, variables funcionales y en la escala de síntomas (pérdida de apetito, disnea). Los ECAs que actualizan esta evidencia no encontraron diferencias en la calidad de vida entre el grupo tratado con SNO y el control.
- **Recomendaciones guía ESPEN.** Por consenso del grupo de expertos, en pacientes con cáncer con desnutrición severa y en tratamiento activo, se recomienda ofrecer terapia nutricional de forma inmediata. De forma general, la primera opción de apoyo nutricional debería ser el consejo dietético y fomentar la ingesta de comida enriquecida

energéticamente y de aquellos fluidos que son tolerados de mejor forma. Concretamente con respecto al uso adicional de SNO, se aconsejan cuando una dieta enriquecida no es efectiva para conseguir los objetivos nutricionales.

- **Perspectiva del paciente**

- Aceptabilidad: los ECAs referenciaron una buena aceptación de los suplementos por parte de los pacientes, aunque en uno de ellos la elevada adherencia fue debida a un seguimiento exhaustivo por parte de los profesionales. Por el contrario, la revisión sistemática que evaluó las preferencias del paciente, encontró una baja aceptabilidad de los SNO en los pacientes con cáncer en relación con los sujetos sanos en 6 de los 9 estudios que incluyeron.
- Preferencias sensoriales: la revisión sistemática sugiere que las preferencias de sabor de los suplementos por los pacientes con cáncer pueden ser diferentes a las de los participantes sanos y los suplementos basados en leche fresca son preferidos en comparación con otro tipo de suplementos. En relación con las preferencias de sabor a lo largo del tiempo, no se observaron efectos sobre las preferencias y algunos pacientes indicaron que se cansaron del sabor a lo largo del tratamiento y terminaron por dejar de consumir los suplementos. La alteración del gusto y del olfato se observó en casi el 40% de los pacientes; algunos comunicaron mayor sensibilidad a los sabores amargos, otros rechazaban la carne o también las comidas les parecían muy dulces o muy saladas, o incluso las comidas dejaban de tener sabor. En algunos casos un sabor metálico estuvo asociado a un menor agrado de estos suplementos.

Discusión

En general se enfatiza en la necesidad de identificar los factores de riesgo para identificar y prevenir la desnutrición de los pacientes con cáncer, evitando así una desnutrición severa con mal pronóstico. Concretamente, la GPC de la ESPEN recomienda que la terapia nutricional debería iniciarse, preferiblemente, cuando los pacientes todavía no están desnutridos de forma severa y cuando los objetivos de cuidado incluyen mantenimiento o mejora del estado nutricional.

La evidencia localizada no aporta datos sobre efectos adversos graves tras la administración de los SNO señalando que estos son seguros en pacientes con

cáncer y en tratamiento activo. En cuanto a la efectividad del tratamiento, pese a que se espera que un incremento en la ingesta calórica/energética repercuta de forma directa en la mejora del estado nutricional, los datos de los ECAs incluidos no son consistentes con esta correlación. En cuanto al peso corporal, parece que existe una relación positiva entre el incremento de la ingesta y el aumento de peso, sin embargo, no se observó que el mantenimiento del peso corporal en el grupo tratado con SNO conllevara a una mejora en el estado nutricional comparado con los controles. Tampoco se observaron efectos positivos sobre la supervivencia/mortalidad, y la estancia hospitalaria; y los datos positivos sobre los beneficios en la morbilidad, calidad de vida deben ser tomados con cautela por la heterogeneidad de los estudios incluidos y los posibles sesgos de su diseño metodológico.

No se localizaron estudios de coste-efectividad sobre el empleo de los SNO en pacientes con cáncer y desnutrición, y en relación con los aspectos organizativos, la administración de estos suplementos en los pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave, no debería suponer un cambio organizativo importante respecto al resto de patologías en las que ya está indicada la SNO. Sin embargo, un punto importante para mejorar la adherencia en estos pacientes, podría ser la implementación intervenciones coordinadas entre los profesionales sanitarios implicados. No obstante, un seguimiento activo de los pacientes con sistema de alertas para fomentar el cumplimiento de la toma de los SNO podría suponer una carga de trabajo adicional al profesional sanitario que lo lleve a cabo.

CONCLUSIONES

No existe evidencia del tratamiento con suplementos nutricionales orales en niños y/o adolescentes con cáncer, en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave.

En los adultos con cáncer en tratamiento activo y en situación de desnutrición moderada-grave, la GPC de la ESPEN por consenso del grupo de expertos, aconseja el uso adicional de SNO dentro de una intervención nutricional completa, cuando la dieta oral enriquecida no es efectiva.

La actualización de la evidencia encontrada por este informe es limitada y la administración de suplementos nutricionales orales en estos pacientes en comparación con los cuidados estándar:

- No presenta resultados concluyentes en la mejora del estado nutricional a pesar de cierta mejora en la ingesta energética, los parámetros bioquímicos relacionados con la nutrición (como la albúmina,

prealbúmina, etc.), o los valores relacionados con el peso corporal (calidad de evidencia GRADE: baja).

- No demuestra diferencias en la tasa de mortalidad o supervivencia de los pacientes (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No presenta resultados concluyentes en relación a la mejora de la morbilidad (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No demuestra mejoría clara en la calidad de vida de los pacientes intervenidos (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No reduce la estancia hospitalaria (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No produjo eventos adversos importantes (calidad de evidencia GRADE: baja).
- La aceptabilidad de los suplementos orales por parte de los pacientes fue dispar y parece estar directamente relacionado con el grado de implicación de los profesionales sanitarios y con el establecimiento de un seguimiento activo exhaustivo (calidad de evidencia GRADE: baja; AMSTAR 2: moderada).
- Las preferencias sensoriales de los pacientes en relación a los suplementos orales fueron dispares y dependen de numerosos factores asociados. En general, los pacientes con cáncer parecen preferir aquellos suplementos basados en leche fresca comparados con otros (basados en zumo, leche en polvo, etc.) (calidad de la evidencia AMSTAR 2: moderada).

Summary

Introduction

A patient with cancer under active treatment is a patient with an oncological disease who is receiving treatment with antineoplastic drugs, radiotherapy and/or surgery. Both the disease and its treatment produce a range of side effects that can have a negative impact on nutritional status. Malnutrition in cancer patients is a common problem that will affect the therapeutic outcome of the treatment itself and the overall prognosis of the patient, with a deterioration in quality of life, an increase in the incidence of infections, longer hospital stays and an increased risk of mortality. The prevalence of malnutrition in these patients varies from 20% to more than 70% worldwide and depends on age, stage and type of cancer. Patients with gastrointestinal, head and neck, lung and liver cancer are at high risk of malnutrition, and the prevalence is higher in older patients compared to younger ones, as well as in those with more advanced cancer stages compared to earlier stages. In Spain, a study reported that 52% of patients presented moderate-severe malnutrition and 97.6% required some form of nutritional support. Although nutrition is considered an important aspect in the comprehensive care of cancer patients, different studies have highlighted the low quality and support of the nutritional care provided to these patients, as well as the scarce implementation of nutritional screening tools in the oncology population. Oral nutritional supplements (ONS) refer to enteral formulas that are recommended in home enteral nutrition and which are administered orally. Different studies suggest possible beneficial effects of ONS in cancer patients under active treatment in terms of reducing malnutrition and increasing functional capacity and quality of life, although their effect on reducing mortality is unclear.

Aims

To produce an evaluation report that compiles the existing scientific evidence on the effectiveness and safety of enteral home nutrition therapy using ONS in adult and paediatric patients with cancer under active treatment and with moderate-severe malnutrition that is not reversed by regular food intake.

Methods

A systematic review of the scientific literature was conducted in the main databases (Cochrane Library, INAHTA, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, GIN, NICE, SIGN and ClinicalTrials.gov) updated in May 2020. Explicit pre-defined inclusion/exclusion criteria were followed based on the PICOD research question (patients, intervention, comparison, outcomes and study design). Study selection was carried out by two independent reviewers and the quality of evidence of the included studies was assessed using the GRADE system. The risk of bias assessment was carried out using different scales and tools depending on the design of the studies: the AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess Reviews) for systematic reviews, the Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0 for randomised controlled trials (RCTs) and the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) for clinical practice guidelines (CPGs).

Results

- **Literature search and quality of studies**

The literature search retrieved a total of 1711 references (994 without duplicates). After reading the abstracts, 77 studies were selected for full-text reading, of which 4 publications in adult population were included (n=1777 patients included) from which a CPG on nutrition in cancer patients published by ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) in 2017 was selected as reference document and which obtained a good overall result, with good scores for most of the domains according to the AGREE tool, reflecting its methodological rigour and transparency. The evidence of this CPG was updated by 3 RCTs published between 2017 and 2019 whose results, following their assessment by the RoB.2 tool, should be viewed with caution because, although they do not present a high risk of bias, they present several critical points (related to the loss of patients, lack of masking, etc.), which led to obtaining a low level of evidence after being assessed by the GRADE system. For the patient perspective section, we selected a systematic review assessing sensory preferences of ONS in cancer patients, which included 19 studies and a total of 1280 participants published in 2019, and with a moderate quality according to the AMSTAR tool. No studies conducted in children or adolescents met the inclusion criteria.

- **Safety**

The ESPEN CPG does not include information on adverse events from ONS intake. The RCTs that updated it found no differences between the ONS-treated group compared to the control group (standard care) in relation to potential adverse effects of ONS intake such as: nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, lack of appetite or constipation.

- **Effectiveness**

Effectiveness was assessed through the following variables:

- Energy intake: the included studies reported higher energy intake in supplemented patients with a mean difference of 432kcal/day (CI95%: 172-693; p=0.001) in groups receiving nutritional therapy (with ONS, with dietary advice, or with both) compared to those receiving routine care according to the ESPEN CPG. One of the subsequent RCTs also corroborates these data, with a higher daily energy intake in the perioperative period in the ONS group vs. standard care (p=0.03).
- Body weight: the CPG observed an improvement in body weight with a mean difference in weight of 1.86kg (p=0.02) in favour of the intervention group (with ONS, dietary advice, or both) but with statistically significant heterogeneity. Only one subsequent RCT analysed this variable and found no difference between the groups and another RCT in gastrectomised patients showed a smaller loss of body weight and BMI in those patients who received ONS for 60 and 90 consecutive days compared to the control group (p<0.05).
- Nutritional status: An RCT found differences in favour of the ONS vs. control group between the first and fourth visit in the subjective global assessment (SGA), with a 5.4 ±0.55 vs. 5.2±0.59 (p=0.05), but the NRS (Nutritional Risk Screening) showed no differences between the groups, with a score of 2.5 ±0.6 vs. 2.6±5.00 (p=0.47). When analysing nutritional status through biochemical variables, differences were observed in albumin concentration at the third visit in the ONS group vs. control (39.9 vs. 35.5; p=0.01), which was maintained at the fourth visit. In this study, prealbumin was higher in the ONS group compared to the control (35.0 vs. 29.1; p=0.001) respectively. However, another study found no significant changes in nutrition-related laboratory indicators.

- Mortality/Survival: the ESPEN CPG reported no difference in survival between the ONS intervention groups, dietary advice, or both, with an RR=1.06 (CI95%: 0.92-1.22, p=0.43) and no mortality events in the treated groups in the evidence updating this guideline.
 - Morbidity: data from one RCT (gastrectomy patients) showed a lower rate of overall and local morbidity (wound-related adverse events) in severely malnourished patients treated with SNO vs. the control group (p<0.05). With a lower incidence of infectious, wound-related and fluid accumulation-related complications in the treated group compared to standard care (4.5% vs. 37.5%; p=0.024). However, they do not explain whether this difference is due to the effect of ONS administration alone. In contrast, also in patients with gastrointestinal cancer, one RCT found no infections or other complications in either comparison group after surgery.
 - Hospital stay: only one RCT reported these data, finding no difference between the ONS vs. control groups for both hospital stay (10.1±5.1 vs. 12.6±9.4; p=0.367) and readmission rate (4.5% vs. 21.4%; p=0.277).
 - Quality of life and functional variables: the ESPEN CPG observed that ONS was associated with significant improvement in quality of life, functional variables and on the symptom scale (loss of appetite, dyspnoea). RCTs updating this evidence found no difference in quality of life between the ONS-treated group and the control group.
- **ESPEN guide recommendations.** By consensus of the expert group, in cancer patients with severe malnutrition and under active treatment, it is recommended to offer immediate nutritional therapy. In general, the first option for nutritional support should be dietary advice and encouraging the intake of energy-enriched food and fluids that are better tolerated. Specifically with regard to the additional use of SNO, they are recommended when an enriched diet is not effective in achieving nutritional goals.
 - **Patient perspective**
 - Acceptability: the RCTs reported good patient acceptability of the supplements, although in one of them the high compliance was due to close follow-up by professionals. In contrast, the systematic review assessing patient preferences found low acceptability of

ONS in cancer patients relative to healthy subjects in 6 of the 9 studies they included.

- Sensory preferences: the systematic review suggests that the taste preferences of supplements by cancer patients may be different from those of healthy participants and fresh milk-based supplements are preferred compared to other types of supplements. In relation to taste preferences over time, no effects on preferences were observed and some patients indicated that they became tired of the taste over the course of treatment and eventually stopped taking the supplements. Taste and smell alteration was observed in almost 40% of the patients; some reported increased sensitivity to bitter tastes, others rejected meat or found the food too sweet or too salty, or even the food had no taste at all. In some cases a metallic taste was associated with liking these supplements less.

Discussion

In general, emphasis is placed on the need to identify risk factors to detect and prevent malnutrition in cancer patients, thereby avoiding severe malnutrition with a poor prognosis. Specifically, the ESPEN CPG recommends that nutritional therapy should preferably be initiated when patients are not yet severely malnourished and when the goals of care include maintenance or improvement of nutritional status.

The localised evidence does not provide data on serious adverse effects following the administration of ONS and that ONS are safe in cancer patients under active treatment. In terms of treatment effectiveness, although an increase in calorie/energy intake is expected to have a direct impact on improving nutritional status, the data from the included RCTs are not consistent with this correlation. In terms of body weight, there appears to be a positive relationship between increased intake and weight gain, although maintenance of body weight in the ONS-treated group was not observed to lead to an improvement in nutritional status compared to controls. Neither were positive effects on survival/mortality or hospital stay observed; and positive data on benefits on morbidity, quality of life should be taken with caution due to the heterogeneity of the included studies and possible biases in their methodological design.

No cost-effectiveness studies were found on the use of ONS in patients with cancer and malnutrition, and in relation to organisational aspects,

the administration of these supplements in cancer patients under active treatment and with moderate-severe malnutrition should not represent a major organisational change compared to other pathologies in which ONS is already indicated. However, an important point to improve adherence in these patients could be the implementation of coordinated interventions between the healthcare professionals involved, where active monitoring of patients with an alert system to encourage adherence to taking ONS could place an additional workload on the healthcare professional carrying out the monitoring.

Conclusions

There is no evidence for oral nutritional supplementation in children and/or adolescents with cancer, under active treatment and moderately to severely malnourished.

In adults with cancer in active treatment and in a situation of moderate-severe malnutrition, the ESPEN CPG, by consensus of the group of experts, advises the additional use of ONS as part of a complete nutritional intervention, when the fortified oral diet is not effective.

The update of the evidence found by this report is limited, and oral nutritional supplementation in these patients compared to standard care:

- Demonstrates no difference in patient mortality or survival rate (GRADE quality of evidence: low).
- Does not present conclusive results in relation to improving morbidity (GRADE quality of evidence: low).
- Does not show conclusive results in improving nutritional status despite improvements in energy intake, nutrition-related biochemical parameters (such as albumin, pre-albumin, etc.), or body weight-related values (GRADE quality of evidence: low).
- Does not demonstrate a clear improvement in the quality of life of the intervened patients (GRADE quality of evidence: low).
- Does not reduce hospital stay (GRADE quality of evidence: low).
- Did not cause any important adverse events (GRADE quality of evidence: low).
- The acceptability of the oral supplements by patients was mixed, and seems to be directly related to the degree of involvement of health professionals and the establishment of a comprehensive active

follow-up (GRADE quality of evidence: low; AMSTAR 2: moderate; AMSTAR 2: moderate).

- The sensorial preferences of the patients in relation to oral supplements were mixed, and depended on numerous associated factors. In general, cancer patients seem to prefer supplements based on fresh milk compared to others (juice-based, powdered milk, etc.) (AMSTAR 2 quality of evidence: moderate).

Justificación

El paciente con cáncer en tratamiento activo es aquel que, presentando una enfermedad oncológica, está recibiendo tratamiento con fármacos antineoplásicos, radioterapia y/o cirugía con finalidad curativa o en el contexto de una situación paliativa para mejorar su calidad de vida y prolongar su supervivencia. El cáncer y su tratamiento producen una gama de efectos secundarios relacionados con la nutrición del paciente como la anorexia, saciedad precoz, estreñimiento, diarrea, disfagia, fatiga, mucositis, náuseas, cambios en el gusto y el olfato, y/o xerostomía. Esta situación conlleva a la pérdida de peso en los pacientes oncológicos que se sitúa en torno al 15-40% en el momento del diagnóstico y que depende del estadio y tipo de cáncer, pero con un claro aumento de la incidencia de la desnutrición conforme evoluciona la enfermedad pudiendo afectar hasta al 70% de los pacientes. Esta desnutrición afecta negativamente a la evolución de los pacientes, disminuyendo de forma notable su calidad de vida, aumentando la incidencia de infecciones y la estancia hospitalaria, además de incrementar el riesgo de muerte. En este sentido, los objetivos de la terapia nutricional médica en estos pacientes serían solucionar los problemas de la desnutrición que cursa con el cáncer y/o su tratamiento. En los casos en los que el paciente está hospitalizado y la enfermedad de base se ha estabilizado, no es deseable que permanezca ingresado debido al tratamiento nutricional. La nutrición enteral domiciliaria es la administración de fórmulas enterales por vía digestiva. Habitualmente se realiza mediante sondas, tanto nasogástricas, como las utilizadas en ostomías, pero si el paciente puede deglutir, también se puede administrar por vía oral, a través de los suplementos nutricionales orales (SNO) cuando las necesidades nutricionales no pueden ser cubiertas con alimentos de consumo ordinario. Se permite, así, que el paciente pueda permanecer en su entorno familiar, con similares garantías de seguridad y eficacia siempre que se programe adecuadamente el tratamiento y el seguimiento del paciente.

Actualmente, existen estudios que sugieren posibles efectos beneficiosos de los SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo en cuanto a la disminución de la desnutrición y al aumento de la capacidad funcional y la calidad de vida, aunque su efecto sobre la reducción de la mortalidad no es claro. En esta línea, la SNO se plantearía como una estrategia que podría minimizar el impacto del tratamiento neoplásico y de la propia enfermedad sobre el peso y la desnutrición en estos pacientes.

El objetivo del presente documento es evaluar si la evidencia actual muestra beneficios del tratamiento con SNO en los pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave que no revierte mediante la ingesta de alimentos de consumo ordinario y en tal caso, analizar qué perfil deberían tener estos productos. Actualmente, esta indicación no se encuentra recogida en la relación de patologías en las que se financia la nutrición enteral domiciliaria en el SNS.

Este informe surge a petición de la Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación como informe a demanda dentro del Plan de Trabajo Anual de 2019 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

1. Introducción

1.1. Descripción de la desnutrición en el paciente oncológico

Los pacientes con cáncer presentan un elevado riesgo de desnutrición debido tanto a la enfermedad como al tratamiento, que va a comprometer su estado nutricional. La pérdida de peso en los pacientes oncológicos que se sitúa en torno al 15-40% en el momento del diagnóstico depende del estadio y tipo de cáncer, pero con un claro aumento de la incidencia de la desnutrición conforme evoluciona la enfermedad pudiendo afectar hasta al 80% de los pacientes. La ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) considera la desnutrición debida a inanición, enfermedad o envejecimiento, como un estado derivado de una falta de ingesta o asimilación de los nutrientes que conlleva a una composición celular-corporal alterada (descenso de la masa libre de grasa) que da lugar a una función física y mental disminuida y un deterioro del resultado clínico de la enfermedad (1).

1.1.1. Problema de salud diana

La desnutrición en el paciente oncológico es un problema frecuente que afecta de forma negativa al resultado terapéutico del tratamiento antineoplásico y al pronóstico general del paciente, con un deterioro de la calidad de vida, un incremento de la incidencia de infecciones, con estancias hospitalarias más prolongadas y un aumento del riesgo de mortalidad (2).

- **Etiopatología y factores que producen desnutrición en el paciente oncológico:**

La desnutrición relacionada con el cáncer es un proceso multifactorial en el que intervienen, entre otros, la alteración de la ingesta, el incremento de necesidades energéticas y de proteínas que causa el tumor, el efecto del tratamiento [la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia pueden tener efectos adversos directos (mecánicos) o indirectos (metabólicos)], la reducción de los estímulos anabólicos y de la actividad física o la alteración de diferentes órganos y tejidos (sentidos del gusto/olfato mucositis) (3):

- Metabolismo del propio tumor. Las células cancerosas y el microambiente en el que se desarrollan, producen citoquinas inflamatorias que alteran el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y proteínas, pudiendo afectar a distintos niveles como en el

control neuroendocrino del apetito (produciendo anorexia), causar pérdida muscular (produciendo fatiga y actividad física reducida). También afectaría a las reservas de los depósitos de grasa, que sirven de reserva de energética. Entre los efectos sistémicos o locales producidos por la enfermedad oncológica se incluirían el hipermetabolismo, la malabsorción, la dismotilidad gastrointestinal o las obstrucciones.

- Localización del tumor sobre el estado nutricional. En cuanto a la localización, las complicaciones nutricionales por lo general son más marcadas y graves en pacientes con tumores que comprometen el tubo digestivo, o la cabeza y cuello, debido a la obstrucción o disfunción mecánica. En la tabla 1 se muestran los principales efectos adversos según la localización del tumor.
- Efecto del tratamiento en el estado nutricional. Los eventos adversos del tratamiento (anorexia, saciedad precoz, estreñimiento, diarrea, disfagia, fatiga, mucositis, náuseas, cambios en el gusto y el olfato, y xerostomía) van a producir un empeoramiento del estado nutricional del paciente. Los efectos varían entre pacientes de acuerdo con el tipo, la duración y la dosis de terapias utilizadas al igual que el tipo de cáncer en tratamiento. Ver los efectos más frecuentes en la tabla 2.

Tabla 1. Localización del tumor y efectos adversos.

Efectos más frecuentes	Localización del tumor			
	Cabeza y cuello	Esófago, estómago	Páncreas, hígado, intestino delgado	Intestino grueso
Disfagia y odinofagia	X	X		
Xerostomía	X			
Cambios en el gusto	X			
Saciedad precoz		X	X	
Náuseas o vómitos		X	X	
Dolor abdominal		X	X	
Diarrea o malabsorción		X	X	X
Estreñimiento u obstrucción			X	X
Anorexia o pérdida de peso		X	X	X

Fuente: Guía PDQ (4).

Tabla 2. Efectos adversos por el tratamiento antitumoral

Efectos más frecuentes	Tratamiento				
	Quimioterapia	Radioterapia	Inmunoterapia	Terapia hormonal	Cirugía
Disfagia y odinofagia	X	X			
Xerostomía	X	X			
Mucositis	X	X			
Cambios en el gusto	X	X			
Saciedad precoz	X				X
Náuseas o vómitos	X	X	X	X	X
Diarrea	X	X	X		X
Estreñimiento	X	X	X		X
Anorexia o pérdida de peso	X		X		X
Aumento de peso				X	

Fuente: Guía PDQ (4).

La radioterapia produce síntomas localizados por la irradiación, como cambios en el gusto o alteración de la capacidad de deglución, náuseas y vómitos, cambios en el hábito intestinal (como diarrea) y síntomas gastrointestinales como meteorismo. Estos efectos van a depender del área irradiada, la dosis total, el fraccionamiento, la duración y volumen irradiado. Los efectos de la radiación en función de la localización del tratamiento, se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Efectos de la radioterapia según el área irradiada.

Localización	Efecto					
	Xerostomía, mucositis, cambios en el gusto	Disfagia, odinofagia, esofagitis	Náuseas, vómitos	Diarrea	Otros efectos agudos	Efectos secundarios tardíos
Encéfalo		X	X		Pérdida de apetito	Disfagia
Cabeza y cuello	X	X			Saliva espesa	Trismo, disfagia, xerostomía
Tórax		X	X		Pérdida de apetito	Estenosis, fibrosis o necrosis esofágicas
Abdomen			X	X		Enteritis o colitis crónica, estenosis u obstrucción intestinal
Pelvis y recto			X	X		

Fuente: Guía PDQ (4).

- **Clínica de la desnutrición en pacientes con cáncer**

El principal síntoma de la desnutrición es la pérdida no intencionada de peso, aunque no siempre es obvio. La mayoría de los pacientes desnutridos presentan pérdida de peso, pero es posible tener un peso dentro de los parámetros normales, o incluso superiores y presentar desnutrición.

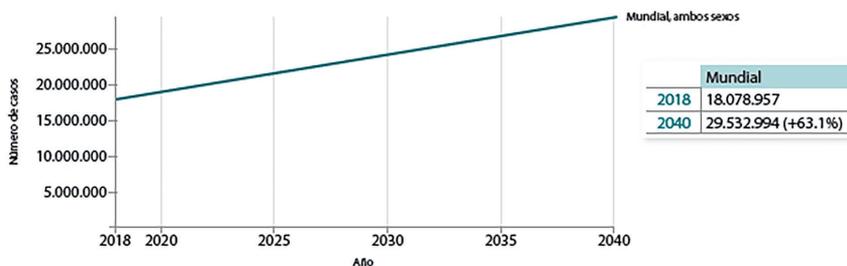
Otros síntomas comunes en la desnutrición son una reducción del apetito, falta de interés por la comida y la bebida, cansancio continuo, debilidad, cansancio, enfermarse continuamente con dificultad para recuperarse, las heridas tardan más tiempo en sanar, dificultad para la concentración, tener frío casi todo el tiempo, y decaimiento o depresión.

En niños, los síntomas pueden incluir un crecimiento por debajo de lo esperado para su edad, cambios en el comportamiento como irritabilidad, ansiedad o lentitud, niveles bajos de energía y cansancio (5).

- **Prevalencia del cáncer y desnutrición**

En general, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo. De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el 2012 a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentarán en las próximas dos décadas, alcanzando los 29,5 millones en 2040 (figura 1). Los tumores más frecuentes diagnosticados en el mundo en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago.

Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos



Fuente: SEOM 2020, a partir de GLOBOCAN 2018.

En España, se estima que el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en el año 2020 alcanzará los 277 394 (6), un 12% más que en 2015 cuando

se diagnosticaron 247 771 (7). Este incremento responde a factores como el aumento de la población, el envejecimiento, la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la obesidad o el sedentarismo, y los programas de detección precoz.

Según diferentes estudios, la prevalencia de la desnutrición en pacientes con cáncer varía entre el 20% a más del 70% a nivel mundial y depende de la edad, el estadio y tipo de cáncer. Los pacientes con cáncer gastrointestinal, de cabeza y cuello, pulmón e hígado son los que presentan un elevado riesgo de desnutrición, y la prevalencia es más alta en pacientes de edad avanzada comparada con los más jóvenes, así como en aquellos en los que el estadio del cáncer es más avanzado en relación con estadios más tempranos. En cuanto al entorno del paciente, en los hospitalizados la desnutrición se sitúa sobre el 30%, sobre un 11% en las residencias de ancianos y un 23% en los atendidos en su domicilio para pacientes menores de 60 años y del 39%, 20% y del 23% respectivamente para aquellos de 60 años o mayores (3). Un estudio multicéntrico realizado en Francia en el que participaron 154 hospitales públicos y privados de 24 ciudades francesas y en el que se estudió la prevalencia de la desnutrición en 1903 pacientes adultos con cáncer (8). La desnutrición fue definida como un $IMC < 18,5$ en paciente < 75 años, y como $IMC < 21$ en pacientes ≥ 75 años. La prevalencia de desnutrición en la población estudiada fue del 39%, con un 44,1% en los pacientes hospitalizados y un 27,7% en los ambulatorios. El porcentaje de pacientes con desnutrición fue elevado en el cáncer de páncreas, esófago/estómago, riñón o vejiga y en el de cabeza y cuello (49%-67%); siendo el de próstata el que menos porcentaje referenció, con un 14% de pacientes desnutridos. En cuanto al efecto del tratamiento sobre la desnutrición, observaron una asociación significativa en el cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia y quimioterapia con un odds ratio IC95% de 2,85 (1,70-5,12) y 1,76 (1,10-2,82) respectivamente. En total, el 57,6% de los malnutridos y el 28,4% de los no desnutridos recibieron apoyo nutricional, con un 31,8% mediante SNO (35,9% de los desnutridos y el 16,8% de los no desnutridos), 17,9% nutrición enteral y el 13,1% nutrición parenteral (8).

En España, un estudio en el que participaron 14 de las 17 CC.AA. determinó la prevalencia de la desnutrición en 781 pacientes con cáncer avanzado y con un 60% en tratamiento activo (radioterapia) (9). Según el SGA, el 52% de los pacientes presentaron desnutrición moderada-severa y el 97,6% requirió alguna forma de apoyo nutricional. En la tabla 4 se muestra el porcentaje de pacientes desnutridos y la localización del cáncer.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes desnutridos en función de la localización del cáncer

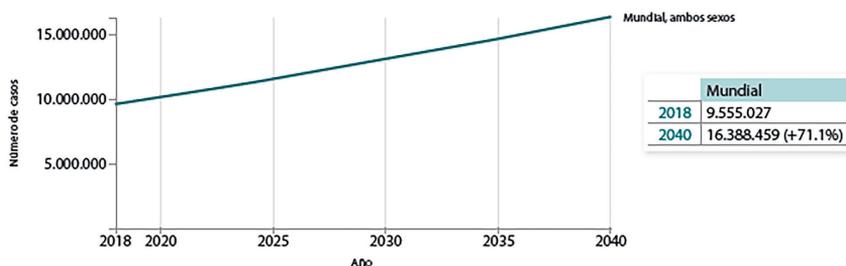
Localización	Porcentaje (%)
Próstata	14-17
Mama	21-40
Sarcomas	30-40
Hematológico	34-61
Colon/recto	39
Ovario/útero	41
Pulmón	45-46
Cabeza y cuello	42-49
Riñón/vejiga	46-52
Gastrointestinales (esófago/estómago)	60
Páncreas	67-86
Otros	39

Fuente: elaboración propia a partir de diferentes fuentes (8, 9).

- **Mortalidad por cáncer y desnutrición**

Se estima que la mortalidad del 10% al 20% de los pacientes con cáncer puede atribuirse más a la desnutrición, que a la malignidad en sí misma (2, 10). En la figura 2 se muestra la mortalidad por tumor a nivel mundial para el periodo 2018-2040.

Figura 2. Número de fallecimientos por tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.



Fuente: SEOM 2020 (6).

1.1.2. Manejo diagnóstico y terapéutico de la desnutrición en el paciente oncológico

A pesar de que la nutrición se considera un aspecto importante en la atención integral del paciente con cáncer, estudios recientes en hospitales europeos encontraron que solo entre el 30% y el 60% de los que estaban

en riesgo de desnutrición recibieron apoyo nutricional. Además, también se referenció que la desnutrición era clasificada de forma errónea en el 40% de los casos con desnutrición severa asociada al cáncer, lo que resultó que estos pacientes no recibieran ningún tipo de intervención nutricional (3, 10). En España el estudio ANIPO (*Integral nutritional approach to the care of cancer patients*) puso de manifiesto la baja calidad de los cuidados nutricionales proporcionados a los pacientes oncológicos, así como la escasa implantación de las herramientas de cribado nutricional en la población oncológica (11).

- **Diagnóstico**

La guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, publicada en el año 2015 (12), establece una serie de criterios para el diagnóstico de la desnutrición que se resume en la tabla 5.

Tabla 5. Criterios diagnósticos para desnutrición en adultos				
Grado de la gravedad de la desnutrición				
Criterios diagnósticos	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
IMC	18,5-25	17-18,4	16-16,9	<16
% de peso habitual	>95%	94,9-85%	84,9-75%	<75%
% pérdida de peso/tiempo				
1 semana	<1%	1-2%	2%	>2%
1 mes	<2%	<5%	5%	>5%
2 meses	<3%	3-5%	5-10%	>10%
3 meses	<7,5%	7,5-10%	10-15%	>15%
Pliegues y otras medidas antropométricas	>p15	<p15	<p10	<p5
Albúmina (g/dL)	3,6-4,5	2,8-3,5	2,1-2,7	<2,1
Transferrina (mg/dL)	200-350	150-200	100-150	<100
Preálbmina (mg/dL)	18-28	15-18	10-15	<10
RBP (mg/dL)	2,6-7	2-2,6	1,5-2	<1,5
Linfocitos (células/mm ³)	>2000	1200-2000	800-1200	<800
Colesterol (mg/dL)	≥180	140-179	100-139	<100
Valoración subjetiva global	A (Sin riesgo)	B (Posible riesgo)	C (Riesgo nutricional)	C (Riesgo nutricional)
NRS	0	1-2	≥3	-
MUST	0	1	≥2	-
IMC: índice de masa corporal MUST: Malnutrition Universal Screening Tool NRS: Nutritional risk screening P=percentil RBP: Proteína de enlace de retinol. Fuente: Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), 2015 (12).				

Con la finalidad de establecer un consenso global sobre los criterios diagnósticos para la desnutrición en adultos en el contexto clínico, en el año 2019 se publican los criterios del *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) en el que participaron diferentes sociedades como la ESPEN, la ASPEN, la FELANPE, y PENSA (13). Los criterios seleccionados para el diagnóstico de la desnutrición se componen de criterios fenotípicos y etiológicos: 1) la pérdida de peso no intencionada, 2) el bajo IMC, 3) masa muscular reducida, 4) ingesta o asimilación de alimento reducida, y 5) enfermedad inflamación/carga. Para el diagnóstico de desnutrición se requiere al menos un criterio fenotípico y uno etiológico, en la tabla 6 se muestran los puntos de corte establecidos para estos criterios. Posteriormente, la gradación de la desnutrición en moderada o severa se determinará por los criterios fenotípicos (tabla 7). El esquema de cribado, diagnóstico y gradación de la desnutrición de la GLIM se muestra en la figura 3.

Tabla 6. Criterios fenotípicos y etiológicos para el diagnóstico de desnutrición			
Criterios fenotípicos	Pérdida de peso (%)	Bajo IMC (kg/m²)	Masa muscular reducida
	>5% en los últimos 6 meses.	<20 si <70 años o, <22 si > 70 años	Validado por técnicas de medición de composición corporal.
	O >10% más allá de los 6 meses.	En países asiáticos: <18,5 si <70 años o, <20 si > 70 años	
Criterios etiológicos	Ingesta, o asimilación de alimento, reducida	Enfermedad inflamación/carga	
	≤50% de ER >1 semana, o alguna reducción durante > 2 semanas	Enfermedad	
	O alguna enfermedad gastrointestinal crónica que impacta de forma adversa en la asimilación o absorción de comida.	Enfermedad aguda/daño o enfermedad crónica	
IMC: índice de masa corporal Fuente: GLIM (13)			

Tabla 7. Umbrales para gradar la gravedad de la desnutrición en moderada y severa

Criterios fenotípicos			
	Pérdida de peso (%)	Índice de masa corporal baja (kg/m ²) ^b	Masa muscular reducida
Fase 1. Desnutrición moderada (Requiere un criterio fenotípico que cumpla este grado).	5-10% en los últimos 6 meses, o 10-20% más allá de los 6 meses.	<20 si < 70 años <22 si ≥70 años	Déficit de leve a moderado (por métodos de evaluación validados).
Fase 2. Desnutrición severa (Requiere un criterio fenotípico que cumpla este grado).	>10% en los últimos 6 meses, o >20% más allá de los 6 meses.	<18,5 si < 70 años <20 si ≥70 años	Déficit severo (por métodos de evaluación validados).

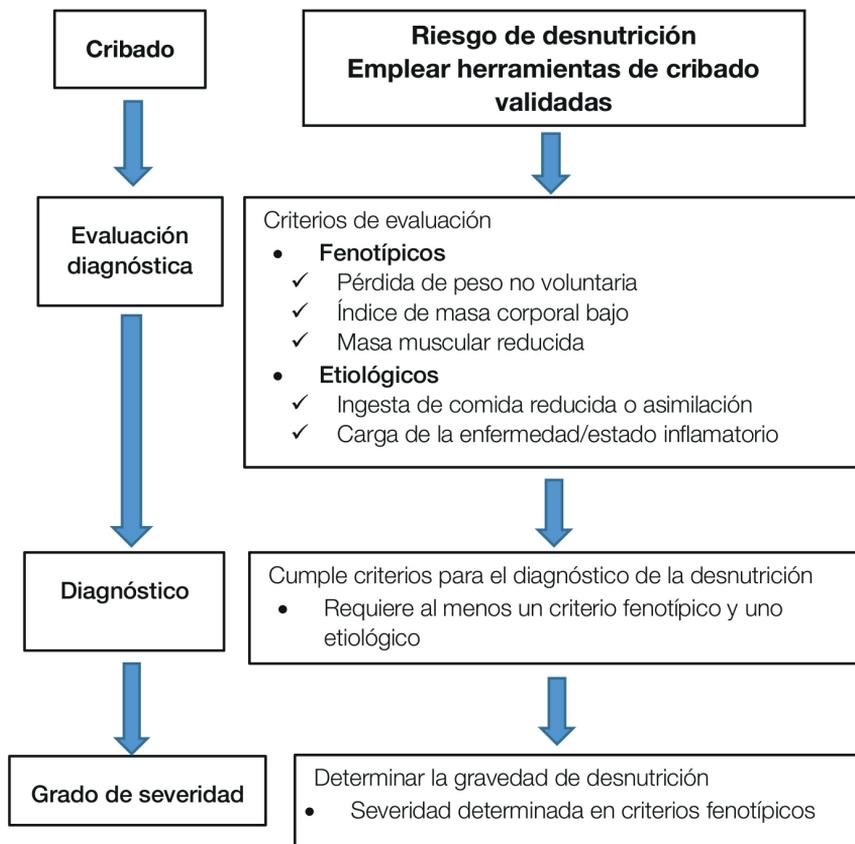
a: la gradación de la gravedad se basa en los criterios fenotípicos señalados encima, mientras que los criterios etiológicos (ingesta de comida reducida o asimilación y carga de la enfermedad/estado inflamatorio) son usados para aportar el contexto para guiar la intervención y anticipar los resultados.

b: son necesarios más datos para consensuar los datos del IMC para poblaciones de Asia en el contexto clínico.

c: por ejemplo, el índice de masa magra apendicular (IMMA kg/m²) por absorciometría dual o por estándares correspondientes mediante otros métodos de composición corporal como análisis de impedancia bioeléctrica, TC o IRM. Cuando no están disponibles o por preferencia regional, se podrían emplear el examen físico o medidas antropométricas como la circunferencia muscular del brazo o de la pantorrilla. Las evaluaciones funcionales como la fuerza de prensión (*hand-grip strenght*).

Fuente: GLIM (13)

Figura 3. Esquema de cribado, diagnóstico y gradación de la desnutrición (GLIM).



Fuente: GLIM (13)

En el caso de los lactantes y niños pequeños se considera desnutrición cuando el peso es inferior al percentil 3 durante al menos tres meses, o ha perdido dos percentiles de peso en los últimos 3-6 meses; o un peso para talla inferior al percentil 10. Los Criterios diagnósticos para desnutrición en niños se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Criterios diagnósticos para desnutrición en niños

	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
Desnutrición aguda				
Relación Peso/talla o IMC				
Percentiles	>15-85	3-15	<3	<3
Puntuación Z*	$\geq -1 \leq +1$	$\geq -2 \leq -2$	$\geq -12 \leq -3$	> -3
Desnutrición crónica	Las relaciones Peso/Talla e IMC			
Talla				
Percentiles	>15-85	3-15	<3	<3
Puntuación Z*	$\geq -1 \leq +1$	$\geq -2 \leq -2$	$\geq -12 \leq -3$	> -3
*(valor actual-mediana/desviación estándar)				
IMC: índice de masa corporal.				
Fuente: Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), 2015 (12).				

- **Manejo terapéutico**

La guía clínica de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) publicada en el 2018 se basa en el consenso de expertos para realizar una serie de recomendaciones sobre el manejo integral de nutrición en pacientes con cáncer (14). Esta guía y otras publicaciones recientes que pretenden incorporar los aspectos nutricionales en la práctica clínica (15) haciendo referencia a la guía de la ESPEN del 2017 (2). A continuación, se resumen las principales intervenciones en el cuidado nutricional del paciente con cáncer y la propuesta de algoritmo en la figura 4.

- Requerimientos nutricionales y energéticos

Los pacientes con cáncer presentan requerimientos nutricionales similares a los de la población sana, entre 25-30 kcal/kg/día, con un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, incluyendo el grado de actividad física. Los requerimientos proteicos se estiman entre 1,2 y 1,5 kg/kg/día, y se modifican en función de la función renal de los pacientes y otros desórdenes metabólicos. La cantidad de agua y minerales debería ser evaluada, especialmente en situaciones asociadas a alteraciones electrolíticas. La administración de elevadas dosis de vitaminas y oligoelementos no se recomienda salvo en casos concretos de déficit establecido.

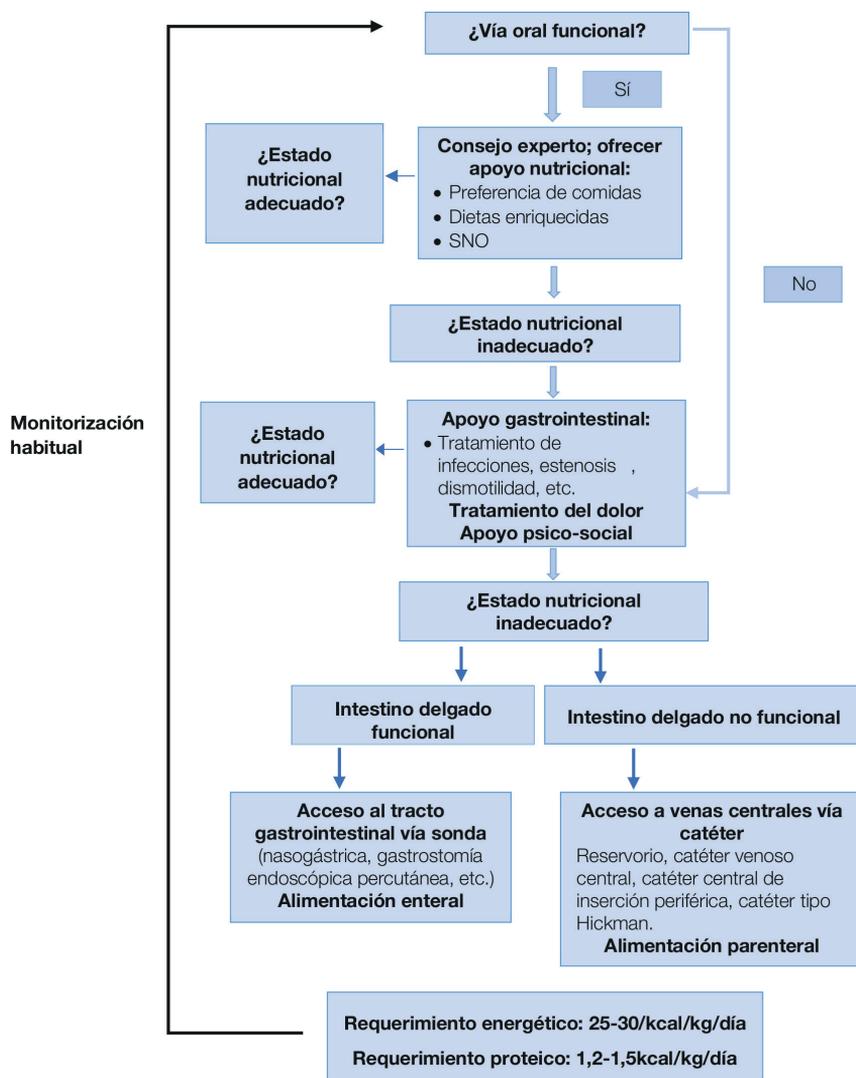
— Tipos e intervenciones nutricionales

El apoyo nutricional está indicado cuando existe desnutrición o riesgo de desnutrición; cuando se prevé que el paciente no será capaz de comer comida por una semana o más, o si su ingesta es menor que el 60% de sus necesidades durante más de 1-2 semanas.

- El consejo nutricional, incluye el asesoramiento al paciente para conseguir una mejora de la ingesta, que puede complementarse con la recomendación de dietas enriquecidas, así como de la SNO. Este sería el primer paso de intervención nutricional, y es normalmente, el más empleado para el manejo de los pacientes con cáncer con desnutrición y con un tracto gastrointestinal funcional.
- La nutrición artificial (enteral y parenteral), cuando la nutrición oral no consigue los requerimientos energéticos adecuados, o no es factible, se recomienda la nutrición vía enteral (a través de sondas). En caso de no ser factible la vía enteral o bien, no alcanza a cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes, se deberá implementar la vía parenteral.

La nutrición enteral está indicada en pacientes que son incapaces de ingerir cantidades adecuadas de nutrientes y tienen un tracto gastrointestinal con suficiente capacidad funcional. Su indicación es preferible a la vía parenteral, por ser más fisiológica y favorecer la repleción nutricional, tener menos complicaciones y ser éstas menos graves. La nutrición enteral es un procedimiento útil para muchos pacientes desnutridos y en riesgo de desnutrición, mejorando su pronóstico y reduciendo su morbimortalidad. En los pacientes con desnutrición severa y que están en tratamiento activo, la guía de la de la ESPEN (2) por consenso de expertos, indica que se les debe ofrecer terapia nutricional de forma inmediata. De forma general, la primera opción de apoyo nutricional debería ser el consejo dietético para ayudar al manejo de los síntomas y fomentar la ingesta de comida enriquecida energéticamente y de aquellos fluidos que son tolerados de mejor forma. Una dieta enriquecida con proteínas y reconstituyentes es la vía preferida para mantener o mejorar el estado nutricional. El uso adicional de SNO, se aconsejaría cuando una dieta enriquecida no es efectiva para conseguir los objetivos nutricionales.

Figura 4. Propuesta de algoritmo sobre intervención nutricional incorporando el estado nutricional



Fuente: elaboración propia a partir de diferentes guías (2, 3, 15).

1.1.3. Población diana

En el presente informe, la población diana definida para el empleo de nutrición enteral domiciliaria mediante SNO son los pacientes con cualquier tipo de cáncer que están en tratamiento activo y que presentan desnutrición

energético-proteica moderada-grave que no revierte mediante la ingesta única de alimentos de consumo ordinario. El paciente con cáncer en tratamiento activo se define como aquel que, presentando una enfermedad oncológica, está recibiendo tratamiento con fármacos antineoplásicos (quimioterapia), radioterapia y/ o cirugía con finalidad curativa o en el contexto de una situación paliativa para mejorar su calidad de vida y prolongar su supervivencia.

1.2. Descripción y características técnicas del procedimiento a estudio

1.2.1. Características de la nutrición enteral domiciliaria

La nutrición enteral domiciliaria (NED) se define como la administración de fórmulas enterales por vía digestiva, ya sea de forma oral o mediante sonda (nasogástricas, o las utilizadas en ostomías), con el fin de evitar o corregir la desnutrición de los pacientes atendidos en su domicilio cuyas necesidades no pueden ser cubiertas con alimentos de consumo ordinario (16).

Las fórmulas enterales son aquellos alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales constituidos por una mezcla de definida de macro y micronutrientes que se administran por vía digestiva. Con carácter general se entiende que se trata de fórmulas nutricionalmente completas, por lo que se pueden utilizar como única fuente nutricional.

- **Fórmula nutricionalmente completa:** es aquella que contienen la cantidad suficiente de todos y cada uno de los nutrientes requeridos para cubrir la totalidad de las necesidades de la persona a la que se prescribe, con la dosis adecuada.
- **Complementos:** son aquellos productos que se utilizan en el tratamiento de situaciones metabólicas con requerimientos especiales de energía o nutrientes, diseñados para complementar los alimentos de consumo ordinario que son insuficientes para cubrir las necesidades de un paciente.
- **Módulos:** los módulos nutricionales o nutrientes modulares son los preparados constituidos normalmente por un único nutriente. La combinación de varios módulos permite obtener una dieta enteral completa. Se utilizan para trastornos metabólicos y para la preparación de dietas modulares en nutrición enteral domiciliaria.

La prestación con productos dietéticos enmarcada en la NED está indicada para los pacientes a los que no es posible, a causa de su situación clínica,

cubrir sus necesidades nutricionales con alimentos de uso ordinario tal y como se recoge en el Real Decreto 1205/2010 de 24 de septiembre (por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación) (17). Por lo tanto, el término suplementos nutricionales orales (SNO) hará referencia a aquellas fórmulas enterales nutricionalmente completas que se recomiendan en la NED y que utilizan la vía oral para su administración.

1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

En España, el responsable de la gestión de la Oferta de productos dietéticos es el Ministerio de Sanidad, a través de la Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión, como órgano responsable de la ordenación de estas prestaciones como regula el Real Decreto 1205/2010 (17).

Los productos dietéticos que se financian han de estar anotados en el Registro General Sanitario de Empresas Sanitarias y Alimentos como alimentos para usos médicos especiales e incluidos en la Oferta (Nomenclátor) de productos dietéticos del SNS. Para que un producto forme parte de la Oferta, las empresas responsables de la comercialización ha de solicitarlo a través de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y seguir los trámites recogidos en la normativa vigente según la Orden 2958/2010 de 16 de noviembre, por la que se establece el procedimiento para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la oferta de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para la aplicación de los importes máximos de financiación (18).

1.2.3. Utilización de la nutrición enteral domiciliaria

La nutrición enteral se ha convertido en un procedimiento útil para el tratamiento de muchos pacientes, reduciendo su morbilidad y mortalidad. Si los pacientes hospitalizados presentan una enfermedad de base estabilizada, no deberían permanecer ingresado solamente para recibir tratamiento nutricional. En este sentido, la NED permite al paciente permanecer en su entorno socio-familiar, con similares garantías de seguridad y eficacia, siempre y cuando se programe adecuadamente el tratamiento y el seguimiento del paciente (16). Todo ello sería aplicable también al paciente que se encuentra en su domicilio, a cargo de una unidad de hospitalización domiciliaria o de un equipo de soporte de atención domiciliaria si fuera necesario. No siendo necesario un soporte especializado si el paciente puede

hacer una vida normal y responsabilizarse de su cuidado por sí mismo o ayudado por cuidadores.

1.2.4. Requerimientos de los SNO. Indicación y prestación

La administración de la NED (en la que se incluyen los SNO), requiere una serie de circunstancias relacionadas con las condiciones de los pacientes y su entorno como: 1) estado clínico apropiado para permitir su traslado al domicilio, 2) patología de base estabilizada o que pueda ser controlada por un equipo de asistencia domiciliaria, 3) aceptación del tratamiento por parte del paciente o persona responsable, 4) entrenamiento adecuado al paciente y/o sus cuidadores, desde el momento de la indicación, 5) condiciones del domicilio adecuadas: posibilidad de almacenamiento del producto, condiciones higiénicas, etc., 6) pruebas de tolerancia previas: antes de que el paciente sea dado de alta debe probarse la tolerancia a la fórmula y a la pauta de administración requerida. Este informe se centra exclusivamente en la NED empleando SNO, por lo que se espera que un fácil manejo por parte del paciente (16).

La indicación del tratamiento nutricional con productos para NED se llevará a cabo por los siguientes facultativos (12):

- **Nutrición enteral domiciliaria:** facultativos especialistas adscritos la Unidad de Nutrición de los hospitales o por los que determinen los servicios de salud de las comunidades autónomas en sus respectivos ámbitos de gestión.

Estos productos se facilitan a los pacientes a través de las oficinas farmacia, si bien algunas comunidades autónomas los proporcionan a los usuarios directamente a través de los centros sanitarios. En todo caso debe estar indicada por un facultativo especialista, contar con el informe que justifique su indicación y en el caso de su dispensación por oficinas de farmacia, ha de disponer del correspondiente visado o autorización del tratamiento.

1.2.5. Financiación de la nutrición enteral domiciliaria

- **Cobertura de los SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave**

1. De acuerdo con la cartera de servicios comunes del SNS (Real decreto 1030/2006, de 15 de septiembre), los requisitos que deben cumplir los productos dietéticos para que su tratamiento sea financiado son (12):

- a. Las necesidades nutricionales del paciente no pueden ser cubiertas con alimentos de consumo ordinario.

- b. La administración de estos productos permite lograr una mejora en la calidad de vida del paciente o una posible recuperación de un proceso que amenace su vida.
 - c. La indicación se debe basar en criterios sanitarios y no sociales.
 - d. Los beneficios del tratamiento han de superar los riesgos.
 - e. El tratamiento se ha de valorar periódicamente con el fin de asegurar su eficacia y seguridad.
2. Se considera que las siguientes situaciones clínicas justificarían la necesidad de la prestación con productos dietéticos, siempre que se cumplan los requisitos señalados en el apartado anterior:
- Nutrición enteral domiciliaria para pacientes:
 - a. Con alteraciones mecánicas de la deglución o del tránsito, que cursan con afagia y disfagia severa y precisan sonda. Excepcionalmente, en casos de disfagia severa y si la sonda está contraindicada, puede utilizarse nutrición enteral sin sonda, previo informe justificativo del facultativo responsable de la indicación del tratamiento.
 - b. Con trastornos neuromotores que impiden la deglución o el tránsito y precisan sonda.
 - c. Con requerimientos especiales de energía y/o nutrientes.
 - d. En situaciones clínicas cuando cursan con desnutrición severa.

El RD 1030/2006 recoge en el apartado 8 del Anexo VII la relación de patologías susceptibles de recibir NED, incluidas en alguna de las cuatro situaciones clínicas anteriores.

La indicación de SNO para pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada grave que no revierte con la ingesta única de alimentos de consumo ordinario que evalúa este informe no se encontraría incluida en la relación de patologías financiadas si consideramos al cáncer en general. Sí que estaría contemplada cuando el cáncer produce un síndrome de malabsorción o si la localización del cáncer es en cabeza o cuello y la sonda está contraindicada. Además, cuando los pacientes con diagnóstico de cáncer se vayan a someter a cirugía mayor o trasplantes y se encuentren en una situación de desnutrición.

2. Alcance y objetivo

2.1. Objetivos principales

Realizar una revisión sistemática para recoger la evidencia científica más reciente en relación con la eficacia y seguridad del tratamiento nutricional enteral domiciliario con SNO en:

- Pacientes adultos y pediátricos con cáncer en tratamiento activo y desnutrición moderada-grave que no revierte mediante la ingesta única de alimentos de consumo ordinario.

2.2. Objetivos secundarios

- Incorporar información sobre las preferencias y expectativas de los pacientes con cáncer susceptibles a la toma de SNO.
- Si se demuestra la efectividad de los SNO en estos pacientes, indicar qué perfil de nutrientes deberían tener estos productos.

3. Método

3.1. Metodología de elaboración del informe

3.1.1. Criterio de selección de estudios

Los artículos fueron seleccionados según una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente definidos y basados en la pregunta de investigación PICOD (pacientes, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio) (tabla 9).

Tabla 9. Pregunta de investigación en formato PICOD	
Población estudiada	Pacientes con cáncer en tratamiento activo* con desnutrición energético-proteica moderada-grave que no revierte mediante la ingesta única de alimentos de consumo ordinario. Niños 0-18 años. Adultos ≥18 años. *Quimioterapia, radioterapia y/o cirugía.
Tipo de intervención	Nutrición enteral domiciliaria con suplementos orales.
Comparación	Atención habitual, no intervención. Alimentos de consumo diario (dieta habitual) con o sin consejo dietético.
Medidas de resultado	Primarios: <u>Eficacia</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la mortalidad y morbilidad. • Mejora de la calidad de vida. • Disminución de ingresos/estancia hospitalaria. • Mejora del estado nutricional/ingesta/peso corporal. <u>Seguridad</u> -Efectos adversos y complicaciones. Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Perfil de nutrientes de los productos empleados en el tratamiento nutricional de estos pacientes. • Centrados en la adherencia al tratamiento y preferencias sensoriales (rechazo del paciente por sabor, textura, etc.). • Centrados en la atención domiciliaria (carga psicológica en los familiares/cuidadores, carga económica, etc.).
Diseño del estudio y tipo de publicación	Revisiones sistemáticas y metanálisis, guías de práctica clínica basadas en la evidencia, y ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs).
Idioma	Castellano, inglés, francés y portugués.

3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica se llevó a cabo una búsqueda en junio de 2019 (con actualización en mayo de 2020), sin límite temporal, en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación: Cochrane Library e INAHTA.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, ISI Web of Knowledge.
- Guías de práctica clínica: *Australian National Health and Medical Research Council clinical practice guidelines*, *Canadian Medical Association infobase of clinical practice guidelines*, *eGuidelines*, *Guidelines International Network (G-I-N)*, *L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*, *National Institute for Clinical Excellence*, *National Library for Health guidelines database*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y *US National Guidelines Clearing House*.
- Base de datos de estudios en marcha como ClinicalTrials.gov, ICTRP (OMS), *EU Clinical Trials Registry*, para identificar los proyectos de investigación relevantes en marcha.

El resultado de la búsqueda fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los términos “*malnutrition*”, “*supplement*”, “*oral*”, “*cancer*”, etc. (en el Anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios a texto completo con revisión manual de la bibliografía referida en los mismos con la finalidad de no perder estudios que pudieran ser relevantes.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en Internet (organizaciones, sociedades científicas, etc.) con el fin de localizar otra información de interés para el informe.

3.1.3. Selección y síntesis de la evidencia

La selección de los estudios se ha llevado a cabo según los criterios de inclusión previamente descritos por dos revisoras de forma independiente. De los estudios finalmente incluidos se recogieron los datos sobre la autoría,

fecha de publicación, país, objetivo, diseño metodológico, población diana, grupos de intervención y variables de resultado analizadas. Esta información fue volcada en hojas de extracción específicas para su síntesis y para la generación de las tablas de evidencia (anexo B) empleando la aplicación de lectura crítica: FLC 3.0.

3.1.4. Valoración de la evidencia y del riesgo de sesgos

La evidencia de los ECAs incluidos se valoró con el sistema GRADE (anexo C), que clasifica la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a la calidad de la evidencia (19). Inicialmente se clasifica en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales y posteriormente, y según una serie de consideraciones, esta evidencia puede ser finalmente alta, moderada, baja o muy baja.

La evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos se realizó siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS” (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (20)). Las herramientas de valoración de la calidad de la evidencia empleadas fueron el AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Reviews*), para el riesgo de sesgo para las revisiones sistemáticas y el *Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0* para ECAs. La calidad de las GPC fue valorada empleando la herramienta (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) AGREE II que determina su rigor metodológico y transparencia (21) (Anexo D).

3.1.5. Implicación de los pacientes

Para incorporar la perspectiva del paciente, el informe recogerá la información procedente de la literatura científica. Además, se adaptará el formulario de la HTAi (22), para la incorporación de pacientes a los informes de evaluación, de forma que haga referencia a este informe (anexo E). Se intentará contactar con un grupo de pacientes con cáncer y con experiencia en la toma de SNO a través de uno de los hospitales del servicio gallego de salud.

3.1.6. Modificación del protocolo

El protocolo inicial de ese informe contemplaba exclusivamente a los pacientes con cáncer y desnutrición grave en tratamiento activo, entendiendo como tratamiento activo a la radio/quimioterapia. Tras la realización de la búsqueda de la literatura, se observó que la población estudiada de la

mayor parte de los estudios recuperados incluía pacientes con desnutrición en general, siendo muy pocos los que analizaban los resultados de la desnutrición severa. Así mismo, como tratamiento activo, observamos que se debería incluir también la cirugía. De este modo, se modificó este informe, quedando ajustado a pacientes con cáncer con desnutrición moderada-grave, incluyéndose en el tratamiento activo la radio/quimioterapia y la intervención quirúrgica. En el apartado de perspectiva del paciente/preferencias sensoriales, se incluyó información de estudios con pacientes con cáncer y con experiencia en la toma de SNO, independientemente de su estado nutricional.

4. Resultados

4.1. Descripción de la evidencia disponible

4.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de la literatura de junio de 2019 recuperó un total de 1566 referencias bibliográficas procedentes de las bases de datos consultadas, tras la eliminación de las citas duplicadas se revisaron 908 resúmenes. Se localizó una guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia realizada por la ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) publicada en el año 2017 (2). Esta guía ha sido tomada como documento de referencia para responder al objetivo del presente informe en la población adulta. Para actualizar su información, se revisaron 368 estudios publicados con posterioridad a 2013, fecha de realización de la búsqueda de la revisión sistemática de esta GPC. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 49 estudios para su lectura a texto completo, incluyendo finalmente solo dos ECAs (23, 24). La actualización de la búsqueda general en mayo de 2020 localizó 86 publicaciones, tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron siete estudios para su revisión a texto completo, de los que solo se incluyó un ECA publicado en el año 2019 (25).

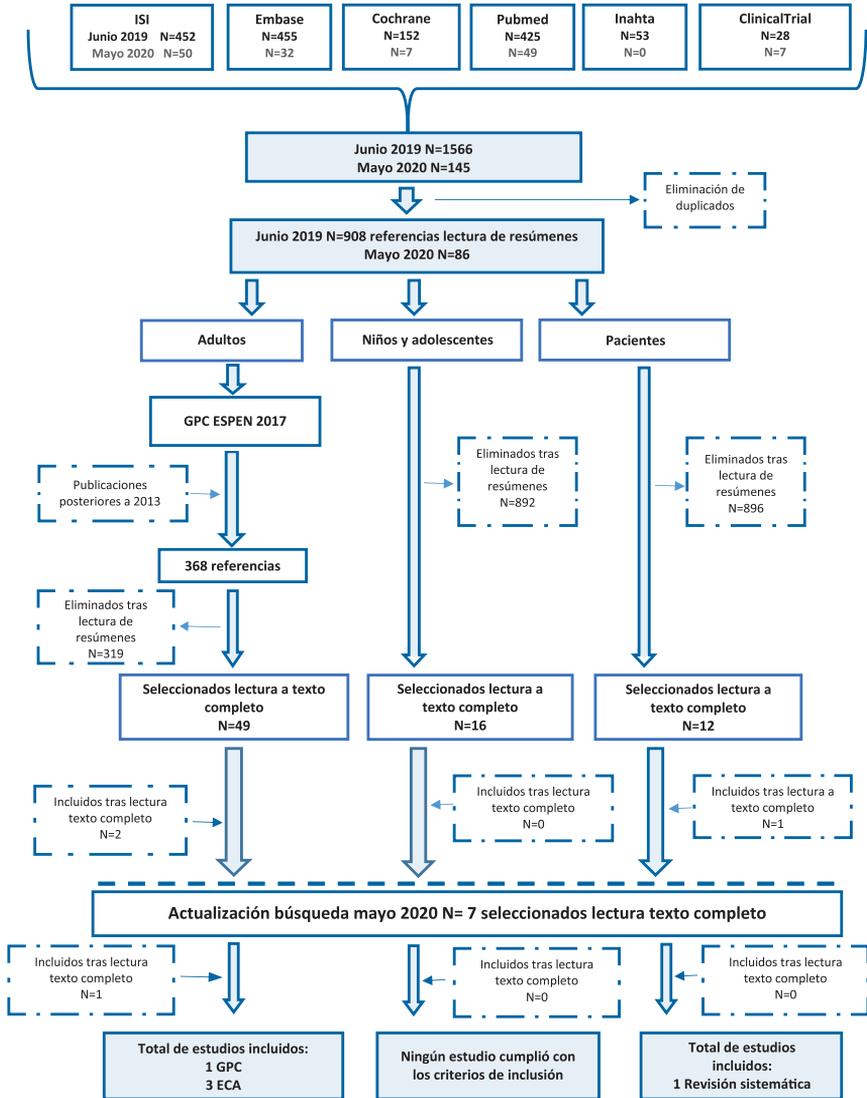
En niños y adolescentes (menores de 18 años), se revisaron las 908 publicaciones recuperadas de la búsqueda bibliográfica de junio de 2019, tras la lectura de los resúmenes, se seleccionaron 16 para su lectura a texto completo pero ningún estudio cumplió con los criterios de inclusión predeterminados. De la actualización de la búsqueda (mayo 2020), y tras la lectura de los resúmenes, no se seleccionó ningún estudio para incluir en este apartado.

Para responder al apartado de “Perspectiva del paciente”, de la búsqueda inicial se seleccionaron 12 estudios para la lectura a texto completo, de los cuales solo se seleccionó una revisión sistemática del año 2019 (26). La actualización de la búsqueda no localizó ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión.

En relación con el perfil de nutrientes de los SNO, no se localizó ninguna información específica en pacientes con cáncer, en tratamiento activo y con un estado de desnutrición moderada-severa.

En la figura 5 se muestra el diagrama de flujo de los estudios localizados e incluidos. Los estudios excluidos y el motivo principal de su exclusión se muestran en el anexo F.

Figura 5. Diagrama de flujo de los estudios recuperados y seleccionados



4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Como documento de referencia para responder al objetivo de este informe, se seleccionó la **“Guía de práctica clínica de la ESPEN sobre la nutrición en pacientes con cáncer”**; publicada por la ESPEN en el año 2017 (2). Para la actualización de su apartado: **“Efecto del consejo dietético y SNO sobre**

los resultados clínicos”, basada en una revisión sistemática publicada en 2012 (27) se incluyeron tres ECAs publicados por Zietarska et al (23), Kong et al (24) y Zhu et al (25), entre los años 2017 y 2019, y que cumplieron con los criterios de selección descritos en la pregunta PICOD. El total de participantes analizados por estos estudios fue de N=1777. Para el apartado de la perspectiva de los pacientes, se seleccionó la revisión sistemática de Enríquez-Fernández del año 2019 (26) que incluyó 19 estudios con un total de 1280 participantes. Ningún estudio realizado en niños o adolescentes cumplió con los criterios de inclusión.

- **Guía de práctica clínica dela ESPEN sobre la nutrición en pacientes con cáncer**

La GPC publicada por la ESPEN en el año 2017 (2) es una guía basada en la evidencia y que ha sido avalada oficialmente por la Sociedad Europea de Cirugía Oncológica (ESSO), la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) y la Sociedad China de Oncología Clínica (CSCO), y está dirigida a todos los profesionales relacionados con la desnutrición en pacientes con cáncer: oncólogos, gestores de los servicios de salud, especialistas, médicos de familia, enfermeras, farmacéuticos, nutricionistas, etc. De esta forma cubre las diferentes disciplinas responsables del manejo de la nutrición en pacientes con cáncer, y aborda todos los temas relacionados con los factores reversibles de la desnutrición en el paciente con cáncer: identificación/ cribado, diagnóstico, prevención y tratamiento.

Su nivel de calidad metodológica fue determinado a través de la herramienta AGREE II (21) obteniendo una buena puntuación global con un resultado del 83,3%. La puntuación por dominios fue: 1) alcance / objetivo: 91,7%; 2) participación: 47,2%; 3) rigor: 92,7%; 4) claridad: 83,3%; 5) aplicabilidad: 62,5% y 6) independencia editorial: 100% (anexo C).

En el apartado de intervenciones nutricionales, la guía contesta a la pregunta de: **“Efecto del consejo dietético y SNO sobre los resultados clínicos”**, para ello utiliza la revisión sistemática de Baldwin et al publicada en el año 2012 (27) que examinó el efecto del consejo dietético, SNO o ambos en pacientes con cáncer desnutridos o en riesgo de desnutrición, en la que se incluyeron 13 (cuasi) ECAs con un total de 1414 pacientes (tabla 10).

Tabla 10. Características de los estudios de la revisión sistemática de Baldwin, 2012 (27)

	País	Número de pacientes	Localización	Tratamiento	Estado nutricional	Intervención	Seguimiento
Balwind, 2008 (28)	Reino Unido	358	Cáncer gastrointestinal superior e inferior. Cáncer de pulmón	Quimioterapia paliativa (carcinoma celular no pequeño y mesotelioma).	Todos los pacientes con pérdida de peso al comienzo del estudio (media=10%)	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético	12 meses
Dixon, 1984 (29)	EE.UU.	36	Cáncer colorrectal y linfoma.	Quimioterapia	Pérdida de peso > 5% en 2 meses.	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: Consejo dietético con y sin SNO	4 meses
Elkort, 1981 (30)	EE.UU.	47	Cáncer de mama	Quimioterapia	Solo 2 pacientes desnutridos	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO.	12 meses
Evans, 1987 (31)	EE.UU.	180	Colorrectal y carcinoma celular no pequeño de pulmón	Quimioterapia	83 de 180 pacientes con >5% de pérdida de peso.	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2. Consejo dietético vs. SNO	12 semanas (peso e ingesta de energía) hasta 3 años.
Isenring, 2004 (32) y 2007 (33)	Australia	60	Cáncer gastrointestinal y de cabeza y cuello	Radioterapia	21 de 60 pacientes desnutridos	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO	12 semanas
Lovik, 1996 (34)	Noruega	61	Cabeza y cuello	Radioterapia	Sin especificar	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO.	6 semanas
Macia, 1991 (35)	España	92	Cabeza y cuello, mama, abdominal y pélvico	Radioterapia	Sin especificar	Grupo 1: consejo dietético. Grupo .2: sin consejo dietético.	No claro.

	País	Número de pacientes	Localización	Tratamiento	Estado nutricional	Intervención	Seguimiento
Moloney, (36) 1983		84	Cabeza y cuello, mama, pulmón, intestino, cérvix y vejiga.	Radioterapia	Sin especificar	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO	3 semanas-11 meses.
Ollenschlager, 1992 (37)	Alemania	31	Leucemia aguda	Quimioterapia	Pérdida de peso >5% o con peso actual ≤90% del peso ideal	Grupo 1: consejo dietético. Grupo .2: sin consejo dietético.	6 meses
Ovesen, 1993 (38)	Dinamarca	137	Carcinoma celular no pequeño de pulmón, mama, ovario.	Quimioterapia	Pérdida de peso < o > de 5% en los últimos 3 meses.	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO	5 meses.
Persson, 2002 (39)	Suecia	142	Colorrectal o gástrico	Cirugía y quimioterapia	Pérdida de peso > de 5%.	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético y SNO	2 años
Ravasco, 2005 (40)	Portugal	111	Colorrectal	Cirugía/ quimioterapia/ radioterapia	42 de 111 pacientes desnutridos	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético. Grupo 3: SNO	3 meses
Ravasco, 2005 (41)	Portugal	75	Cabeza y cuello	Cirugía / quimioterapia/ radioterapia	45 de 75 pacientes desnutridos.	Grupo 1: cuidado estándar. Grupo 2: consejo dietético. Grupo 3: SNO	3 meses

SNO: suplementos nutricionales orales.

- **Ensayos aleatorizados y controlados**

Se incluyeron tres ECAs que actualizaron la información de la guía de la ESPEN (2) (tabla 11):

- Zietarska et al 2017 (23), determinaron si el apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos adultos con precaquexia asintomáticos, influía sobre la toxicidad de la terapia sistémica, el estado nutricional y la calidad de vida. Incluyeron 95 pacientes que fueron aleatorizados al grupo al grupo de intervención con SNO con alto contenido proteico y energético o al grupo control que no recibió SNO. Los autores declaran no tener conflicto de intereses. La calidad de este estudio fue valorada mediante la herramienta de riesgo RoB 2, del grupo Cochrane (42), que obtuvo una valoración de riesgo calificado con algunas precauciones debido a las pérdidas durante el periodo de seguimiento (anexo D).
- Kong et al 2018 (24), examinaron los efectos de los SNO estándar en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical en 127 pacientes. Los aleatorizados al grupo de intervención recibieron: Ensure® (*Abbot Laboratories, Lake Bluff, IL*) mezclado en su comida y los pacientes aleatorizados al grupo control no recibieron SNO y mantuvieron su dieta ordinaria. La investigación fue financiada por Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL; y no se aporta información sobre los conflictos de intereses de los autores. La calidad de este estudio fue valorada mediante la herramienta de riesgo RoB 2, del grupo Cochrane (42), que obtuvo una valoración de riesgo con algunas precauciones (anexo D), debido a que este ECA incluyó menos de pacientes de los que se habían diseñado en el método, tuvieron que parar la inclusión cuando estaban en el 75% de los pacientes requeridos debido a la falta de la retirada del fabricante del SNO de Corea, lo que pudo afectar a la potencia estadística del estudio.
- Zhu et al 2019 (25), evaluaron el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China. Incluyeron 114 pacientes (grupo SNO: n=55, y control: n=59), entre 18-80 años, sin complicaciones tras resección radical de cáncer gastrointestinal; riesgo nutricional moderado-grave (NRS ≥ 3). El grupo de intervención recibió SNO de fórmula proteica completa (*Ensure complete, Abbott Laboratories, Zwolle, The Netherlands*) más dieta indicada por el clínico. Las variables de resultado analizadas fueron las medidas antropométricas, pruebas nutricionales de laboratorio, infecciones y complicaciones, el estado funcional gastrointestinal y escala de calidad de vida (QoL scale (EQ-5D)). La calidad de este estudio fue valorada mediante la herramienta de riesgo RoB 2, del grupo Cochrane (42), que obtuvo una valoración de riesgo calificado

con algunas precauciones debido que se trata de un ensayo abierto en el que los pacientes eran conocedores de la intervención recibida, hubo pérdida de pacientes, y el elevado cumplimiento pudo estar motivado por un seguimiento activo del profesional sobre los participantes.

En las tablas 12 y figura 6 se muestran el riesgo de sesgo y la proporción de cumplimiento de cada dominio por todos los ECAs evaluados.

Tabla 11. Características de los ECAs incluidos en la actualización

	País	Número de pacientes	Localización	Tratamiento	Estado nutricional	Intervención	Seguimiento
Zietarka, 2017 (23)	Polonia	95	Colorrectal	Quimioterapia	76% con desnutrición moderada-severa.	Grupo1: cuidado estándar Grupo 2: SNO	12 semanas
Kong, 2018 (24)	Corea	127	Cáncer gástrico	Gastrectomía	94% con desnutrición moderada-severa.	Grupo1: cuidado estándar Grupo 2: SNO	6 semanas
Zhu, 2019 (25)	China	114	Cáncer gastrointestinal	Resección radical de cáncer gastrointestinal	100% con riesgo nutricional moderado-severo.	Grupo1: dieta por el clínico Grupo 2: SNO + dieta por el clínico	12 semanas

SNO: suplementos nutricionales orales.

Las características completas de la guía ESPEN y los ECAs que la actualizan se muestran en las tablas de evidencia (anexo B).

Tabla 12. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos mediante la herramienta RoB. 2

Estudio	Intervención	Comparación	Proceso de aleatorización	Desviación de las intervenciones previstas	Pérdida de datos de resultados	Medidas de los resultados	Selección de los resultados reportados	Sesgo global
Zhu et al, 2019	SNO	Dieta establecida por el clínico	+	?	+	+	+	?
Kong et al, 2018	SNO	Cuidado estándar	+	+	+	+	?	?
Ziestarska et al, 2017	SNO	Cuidado estándar	?	+	-	+	+	?

 **Riesgo bajo**
 **Con algunas precauciones**
 **Riesgo bajo**

Fuente: Herramienta de la Cochrane Collaboration RoB. 2 tools (42)

Figura 6. Proporción de cumplimiento de cada dominio por todos los estudios en evaluación



Fuente: Herramienta de la Cochrane Collaboration Rob. 2 tools (42)

4.2. Seguridad de la administración de SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-severa

La GPC publicada por la ESPEN (2) no incluye información sobre eventos adversos por la toma de SNO. Los ECAs que la actualizaron no encontraron diferencias entre el grupo tratado con SNO en comparación con el grupo control (cuidado estándar) en relación a los potenciales efectos adversos por la ingesta de SNO como: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, falta de apetito o estreñimiento (23-25).

4.3. Eficacia de los SNO en el paciente con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave.

Las principales variables de resultado que se analizaron para valorar la efectividad de los SNO en el paciente con cáncer, en tratamiento activo y con desnutrición fueron la mortalidad/supervivencia, morbilidad estado nutricional, calidad de vida y estancia hospitalaria.

4.3.1. Mortalidad/supervivencia

En la guía de la ESPEN (2), se tomaron de referencia los resultados de la revisión sistemática de Baldwin et al (27) que no encontró diferencias en la supervivencia entre los grupos de intervención con SNO, consejo dietético, o ambos, con un RR=1,06 (IC95%: 0,92-1,22; p=0,43) y sin heterogeneidad ($I^2=0\%$).

De los ECAs que actualizan esta guía solo el de Kong et al (24) reporta datos de mortalidad, indicando que no se produjo ningún evento en el grupo tratado con SNO ni en el grupo de cuidado estándar a lo largo del periodo de seguimiento del estudio.

4.3.2. Morbilidad

El ECA de Kong et al (24) observó en los pacientes con desnutrición grave (PG-SGA grado C), una tasa de morbilidad general y local (eventos relacionados con complicaciones de la herida) significativamente más baja en el grupo que tomaba SNO en comparación con el grupo control, que persistió hasta la tercera o quinta semana posintervención; pero sin diferencias significativas en la morbilidad sistémica. Entre las locales, las complicaciones relacionadas con la herida y con la acumulación de líquido, también fueron menores en el grupo tratado con SNO en comparación con los cuidados estándar (4,5% vs. 37,5%; p=0,024) en este grupo de pacientes. En el ECA realizado por Zhu et al (25), no se produjeron infecciones ni otras complicaciones en ninguno de los grupos de comparación. El ECA de Ziertarska et al (23), no reporta información sobre esta variable de resultado. En la tabla 13 se muestran los datos de morbilidad de los ECAs.

Tabla 13. Datos de morbilidad de los ECAs				
ECA	Variable	SNO	control	p
Kong, (24)	Morbilidad general	22,7%	57,1%	p=0,036
	Morbilidad local	9,1%	50%	p=0,014
	• Complicaciones infecciosas relacionadas con la herida y acumulación de líquido	4,5%	37,5%	p=0,024
Zhu, (25)	Infecciones	0	0	-

SNO: suplementos nutricionales orales.

4.3.3. Estado nutricional

El ECA de Ziertarska et al (23) encontró diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas entre el grupo de SNO comparado con el grupo

control entre la primera y cuarta visita (tercer mes de seguimiento), en la evaluación subjetiva global (SGA), con un $4,68 \pm 0,91$ vs. $5,4 \pm 0,55$ ($p=0,05$), pero el NRS (*Nutritional Risk Screening*) no muestra diferencias entre los grupos, con una puntuación de $3,19 \pm 0,77$ vs. $2,6 \pm 5,00$ ($p=0,47$).

Dos de los ECAs incluidos midieron el estado nutricional a través de variables bioquímicas como las concentraciones de albúmina o prealbúmina. Zietarska et al (23), observaron diferencias significativas en la concentración de albúmina en la tercera visita en el grupo SNO vs. control ($39,9$ vs. $35,5$; $p=0,01$) que se mantuvo en la cuarta visita. En esta, la prealbúmina fue más elevada en el grupo SNO comparada con el control ($35,0$ vs. $29,1$; $p=0,001$) respectivamente. Zhu et al (25), no se observaron cambios significativos ($p>0,05$) a lo largo del seguimiento en los indicadores de laboratorio relacionados con la nutrición (hemoglobina, albúmina sérica, prealbúmina, triglicéridos y niveles totales de colesterol).

4.3.4. Peso corporal

La guía de la ESPEN (2) basándose en los resultados de la revisión sistemática de Baldwin et al (27), señaló que las intervenciones nutricionales (SNO, consejo dietético, o ambas) se asociaron a con mejoras en el peso corporal (con una diferencia media en el peso de $1,86$ kg (IC95%: $0,25-3,47$; $p=0,02$), pero con heterogeneidad estadísticamente significativa.

Kong et al (24) midieron esta variable de resultado no encontrando diferencias en el peso corporal ($p=0,462$) en el grupo con desnutrición moderada-severa (PG-SGA grado C) entre los grupos de comparación (SNO vs. cuidados estándar). En el ECA de Zhu et al (25), los pacientes que recibieron SNO mostraron una menor reducción en su peso corporal e IMC a los 60 y a los 90 días del seguimiento frente al grupo control ($p<0,05$). Estas diferencias no aparecían en los primeros 30 días de seguimiento. El ECA de Zietarska et al (23) no analizaron esta variable de resultado (tabla 14).

Tabla 14. Cambios peso corporal e IMC reportados por Zhu et al (25)

	Seguimiento (días)	Control	SNO	p
Cambios peso corporal (kg)	30	$-0,62 \pm 0,49$	$0,04 \pm 0,47$	0,333
	60	$-1,01 \pm 0,59$	$1,34 \pm 0,53$	0,003
	90	$-1,59 \pm 0,81$	$1,35 \pm 0,73$	0,008
Cambios IMC (kg/m²)	30	$-0,36 \pm 0,22$	$0,03 \pm 0,21$	0,208
	60	$-0,43 \pm 0,22$	$0,49 \pm 0,21$	0,004
	90	$-0,44 \pm 0,23$	$0,54 \pm 0,22$	0,002

IMC: índice de masa corporal
SNO: suplementos nutricionales orales

4.3.5. Ingesta energética

La guía de la ESPEN (2), referencia mayor ingesta energética: 432 kcal/día (IC95%: 172-693; $p=0,001$) en grupos que recibieron terapia nutricional (SNO, consejo dietético, o ambos) comparado con aquellos que recibieron los cuidados rutinarios, aunque con elevada heterogeneidad según la información de la revisión sistemática de Baldwin et al (27), aunque el análisis post-hoc encontró que aquellos estudios que empleaban ambas intervenciones, consejo dietético y SNO presentaban el mayor efecto.

Kong et al (24) observaron mayor ingesta energética (kcal/día) perioperatoria en el grupo de SNO vs. cuidados estándar con 1774 ± 519 vs. $1,489\pm 397$ ($p=0,03$). Zietarska et al (23), empleando la escala VAS para el apetito observaron una mejor puntuación para el grupo SNO vs. control: $7,79\pm 1,7$ vs. $5,9\pm 2,22$ cm $p=0,0001$.

4.3.6. Estancia hospitalaria

Solo el ECA realizado por Kong et al (24) comunica resultados relacionados con la estancia hospitalaria o la tasa de readmisión; no encontrando diferencias entre los grupos de SNO vs. control tanto para la estancia hospitalaria ($10,1\pm 5,1$ vs. $12,6\pm 9,4$; $p=0,367$) como para la tasa de readmisión ($4,5\%$ vs. $21,4\%$; $p=0,277$).

4.3.7. Calidad de vida y variables funcionales

La revisión sistemática de Baldwin et al (27) incluida en la guía de la ESPEN (2) tomaron los datos de calidad de vida referenciados por 7 de los 13 estudios incluidos en su revisión. De estos, 5 emplearon el cuestionario de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), y los otros dos emplearon otras escalas para valorar la calidad de vida y por tanto no los incluyeron en el metanálisis. Tras eliminar los estudios que generaban heterogeneidad, observaron que la intervención con SNO estuvo asociada con una mejoría significativa sólo en las siguientes variables: calidad de vida, variables funcionales (físicas, emocionales, sociales, cognitivas) y en la escala de síntomas (pérdida de apetito, disnea). Con resultados positivos solo en aquellos estudios en los que los pacientes recibieron radioterapia complementaria (solo “in situ”), y con resultados negativos en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia sistémica.

El ECA realizado por Zietarska et al (23), no detectó diferencias entre los grupos de comparación en la calidad de vida medida a través de la escala de la *Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy* (FAACT) ($p=0,55$) ni en el estado funcional medido por la escala Karnofsky ($p=0,45$) entre la

1ª y 4ª visita. En cuanto al ECA de Kong et al (24), aunque referencian que no observaron diferencias en la calidad de vida entre el grupo tratado con SNO y el de cuidados estándar, no aportaron los datos estadísticos. Tampoco el ECA de Zhu et al (25) reportó diferencias en la calidad de vida entre los grupos analizados.

La calidad de vida de los estudios incluidos se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Calidad de vida y estado funcional. Guía de la ESPEN y ECAs que lo actualizan

	Escalas /cuestionarios	Resultados (SNO vs. control)	p
ESPEN, 2017 (2) (Baldwin, 2012 (27))	Cuestionario de la EORTC	Diferencia de medias (IC95%)	-
	Escalas funcionales	5,2 (0,8-9,7)	0,02
	Emocional	5,5 (0,7-10,3)	0,02
	Calidad de vida global		
	Escalas de síntomas	-2,9 (-4,0 a -1,8)	<0,001
• Disnea	-2,35 (-4,48 a -0,22)	0,03	
• Pérdida de apetito			
Zietarska, 2017 (23)	Estado funcional. Escala Karnofsky (%)	93,24±6,86 vs. 92,00±6,64	0,45
	FAACT (puntuación)	76,8±13,2 vs. 74,9±12,8	0,55
Zhu, 2018 (25)	Escala EQ-5D		
	30 días	3,71±1,68 vs. 3,81±1,73	0,966
	60 días	6,46±1,69 vs. 5,72±1,73	0,759
	90 días	8,49±1,70 vs. 9,76±1,79	0,606

EORTTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
 FAACT: puntuación de la *Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy*.
 IMC: índice de masa corporal

4.4. Recomendaciones guía ESPEN sobre el empleo de SNO en pacientes con cáncer y tratamiento activo.

La guía de la ESPEN (2) en base a la evidencia de la literatura encontrada y el consenso del grupo de expertos, realiza una serie de recomendaciones en relación con la terapia nutricional y el empleo de SNO:

En la pregunta clínica: “**efecto del consejo dietético y de los SNO sobre los resultados clínicos**” (con una fuerza de la recomendación fuerte y nivel de evidencia moderada), indican que se recomiendan las intervenciones nutricionales para incrementar la ingesta oral en pacientes con cáncer que son capaces de comer pero que están malnutridos o en riesgo de desnutrición. Esto incluye consejo dietético, tratamiento de los síntomas y trastornos de la ingesta de comida (síntomas por el impacto de la nutrición) y ofrecer suplementos nutricionales orales.

En cuanto al inicio de la intervención nutricional, no encontraron datos que definan el momento óptimo de iniciar la terapia nutricional. Sin embargo, dado que la desnutrición se asocia a un peor pronóstico y dada la mayor dificultad de revertir una desnutrición evidente en pacientes con cáncer y trastornos metabólicos, la terapia nutricional debería iniciarse, preferiblemente, cuando los pacientes todavía no están desnutridos de forma severa y cuando los objetivos de cuidado incluyen mantenimiento o mejora del estado nutricional. En este sentido, el apoyo nutricional debería ser ofrecido a aquellos pacientes con probabilidad de desarrollar anorexia o alteraciones gastrointestinales debidos a los efectos adversos del tratamiento.

Por consenso del grupo de expertos, en los pacientes con desnutrición severa y que están en tratamiento activo, señalan que se les debe ofrecer terapia nutricional de forma inmediata. De forma general, la primera opción de apoyo nutricional debería ser el consejo dietético para ayudar al manejo de los síntomas y fomentar la ingesta de comida enriquecida energéticamente y de aquellos fluidos que son tolerados de mejor forma. Una dieta enriquecida con proteínas y reconstituyentes es la vía preferida para mantener o mejorar el estado nutricional. Concretamente con respecto al uso adicional de SNO, se aconsejan cuando una dieta enriquecida no es efectiva para conseguir los objetivos nutricionales.

4.5. Estudios en marcha

4.5.1. Descripción de los estudios primarios en marcha

En total se localizaron 35 estudios en marcha en la base de datos de ClinicalTrial.gov. En un futuro próximo, 10 de ellos podrían aportar información relacionada con la administración de SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición (tabla 16). No obstante, hasta que se publiquen sus resultados no se puede saber cómo se analizarán los grupos de comparación (grados de desnutrición, tipo de tratamiento activo, etc.).

Tabla 16. Listado de los ECAs en marcha localizados

Número de identificador País	Estado y fecha de finalización (D/M/A)	Tipo de estudio y diseño	Número de pacientes	Principales criterios de inclusión	Objetivos	URL
NCT00168987 Alemania	Reclutamiento: Finalizado. Última actualización: 9 mayo 2008. Fecha Finalización: No indicada.	ECA	30	-Cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma. <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento paliativo de enfermedad maligna: UICC>1 • Estado nutricional: pérdida de peso >5% de peso corporal en los 6 meses anteriores o grado B (desnutrición moderada) o C (desnutrición severa) por la evaluación subjetiva global. • Adultos > 18 años. • Esperanza de vida superior a 3 meses. 	Investigar el efecto de SNO ricos en EPA (ácido eicosapentanoico) durante dos meses sobre el estado funcional y la calidad de vida en pacientes con tumores gastrointestinales y pérdida de peso.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168987
NCT01421680 Corea	Reclutamiento: Finalizado Última actualización: 3 abril 2019 Fecha Finalización: No indicada	ECA	144	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos > 20 años. • Con gastrectomía distal, total, proximal o para preservar el píloro. • Pacientes con desnutrición moderada-severa según PG-SGA o pacientes con un IMC <18,5 kg/m2 • Con capacidad para ingerir comida. 	Evaluar los efectos de la SNO preoperatoria y posoperatoria en pacientes desnutridos tras gastrectomía.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01421680

Número de identificador País	Estado y fecha de finalización (D/M/A)	Tipo de estudio y diseño	Número de pacientes	Principales criterios de inclusión	Objetivos	URL
NCT01552291 Suiza	Reclutamiento: Finalizado Última actualización: 13 marzo 2018 Fecha finalización: No indicada	ECA	42	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas histológicamente confirmados y quirúrgicamente resecables. • Cribado de riesgo nutricional 2002 (NRS 200232) con puntuación ≥ 3. • Adultos ≥ 18 años. 	<p>Evaluar en pacientes malnutridos con cáncer el efecto de 30 g de glutamina/día (3 sobres de KABI®) preoperatoriamente durante 5 días sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbilidad postoperatoria (infecciones quirúrgicas, infecciones, sepsis, incidencia de heridas ...etc.). • Estado nutricional • Daño celular y repuesta inflamatoria. • Inmunocompetencia perioperatoria. 	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552291
NCT01838109 Corea	Reclutamiento: Finalizado Última actualización: 27 mayo 2015 Fecha finalización: No indicada	ECA multicéntrico	174	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos >20 años y < 80 años. • Con alta hospitalaria programada con 2 semanas tras la cirugía gastrointestinal • Con capacidad de ingesta oral al alta. • Sin quimo/radioterapia preoperatoria. 	Examinar el efecto de la SNO posoperatoria tras cirugía mayor gastrointestinal en el cambio de peso y otros parámetros nutricionales entre el grupo experimental con SNO y el grupo control sin SNO.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01838109
NCT03660540 EE.UU.	Reclutamiento: Finalizado Última actualización: 4 de junio de 2019 Fecha finalización: Diciembre de 2021	ECA	100	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos > 18 años. • Indicación de cirugía oncológica ortopédica o de columna vertebral. 	<p>Mejorar el cribado preoperatorio para sarcopenia y desnutrición, y la nutrición postoperatoria en sarcomas ortopédicos y en pacientes de columna vertebral. Concretamente en su segunda propuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • evaluar los beneficios clínicos de la SNO comercial con amino ácidos esenciales de cadena ramificada en el periodo posoperatorio. 	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03660540

Número de identificador País	Estado y fecha de finalización (D/M/A)	Tipo de estudio y diseño	Número de pacientes	Principales criterios de inclusión	Objetivos	URL
NCT03545490 China	Reclutamiento: En fase de reclutamiento. Última actualización: 4 de junio 2018 Fecha finalización: 31 de mayo 2019.	ECA	160	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos de 18 a 70 años. • Pacientes con cáncer oral que recibirán quimio/radioterapia tras cirugía. • Con diferentes grado de desnutrición. 	Evaluar los efectos de la SNO temprana en los resultados clínicos (resultado primario cambio de peso corporal) con cáncer oral sometidos a radio/quimioterapia tras resección quirúrgica.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03545490
NCT03561610 Alemania	Reclutamiento: En fase de reclutamiento. Última actualización: 19 de junio 2018 Fecha finalización: 1 de mayo 2019.	ECA cruzado	40	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos \geq 18 años. • Con tumores sólidos y hematológicos. • Con BMI < 20 kg/m² y/o NRS-2002 puntuación \geq 3. 	Evaluar la adherencia de dos tipos de SNO (una nueva modalidad en forma de pastillas blandas comparado con los líquidos) mediante la escala Medication Adherence Report Scale (MARS-D) y la tolerancia a los SNO (cuestionario hedónico y sensorial).	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03561610
NCT02312674 Alemania	Reclutamiento: Sin información. Última actualización: 9 de diciembre 2014 Fecha finalización: Enero 2016.	ECA	80	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos 18-80 años. • Diagnóstico de cáncer de páncreas o carcinoma hepatocelular, no tratable con intento curativo. • Terapia paliativa sistémica con Sorafenib o TACE (transarterial chemoembolization). 	Determinar los efectos de la SNO en la desnutrición relacionada con el cáncer sobre la calidad de vida, impacto sobre la respuesta al tratamiento, estancia hospitalaria y costes.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02312674

Número de identificador País	Estado y fecha de finalización (D/M/A)	Tipo de estudio y diseño	Número de pacientes	Principales criterios de inclusión	Objetivos	URL
NCT04184713 España	Reclutamiento: Finalizado. Última actualización: 4 de diciembre de 2019 Fecha finalización: 1 de agosto de 2020	ECA	160	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos > 18 años. • Diagnóstico de cáncer (cualquier tipo). • Sujetos que han iniciado durante el próximo mes un tratamiento con quimioterapia o radioterapia con o sin cirugía. • Haber perdido más del 5% del peso corporal en los últimos 6 meses. 	Evaluar el efecto de un suplemento nutricional oral específico sobre el estado nutricional en pacientes con cáncer y desnutrición.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04184713
NCT04218253 China	Reclutamiento: En fase de reclutamiento Última actualización: 6 de enero de 2020 Fecha finalización: 30 de septiembre de 2021.	ECA	200	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos 18-80 años. • Diagnóstico clínico de cáncer primario de hígado (incluido el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de las vías biliares y el carcinoma de células mixtas) • Sin contraindicaciones para la cirugía. • Puntuación del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) de estado físico preoperatorio <2 puntos. • Puntuación de la función hepática preoperatoria Child-Pugh ≤ 6 puntos: bilirrubina total ≤ 3.0 mg / dl, albúmina ≥ 28 g / L, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) ≤ 5 veces la parte superior límite de lo normal. 	Confirmar el efecto de la terapia de nutrición oral preoperatoria en pacientes con desnutrición antes de la resección del cáncer de hígado.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04218253

4.6. Perspectiva del paciente

En este apartado se analizaron los resultados sobre los valores y preferencias de los pacientes con cáncer en tratamiento activo con respecto a los suplementos nutricionales orales procedentes de la literatura.

No fue posible reclutar ningún paciente para contestar al formulario elaborado de forma expresa para incorporar la perspectiva y experiencia de pacientes oncológicos y con experiencia en la toma de SNO.

4.6.1. Aceptabilidad

En general, los ECAs incluidos en este informe reportaron una buena aceptabilidad por parte del paciente. Kong et al (24) informó de un cumplimiento elevado en el periodo perioperatorio, pero que tras la cirugía disminuyó, observándose que entre el alta y la primera cita (21 días tras la intervención) el 73,8% de los pacientes no pudo tolerar la dosis diaria de 250mL. Pasado este período, el 50,8% de los pacientes pudo volver a consumir más de 250 mL. Zietarska et al (23), también referenció una adherencia elevada en el grupo SNO, con un 80% de pacientes que recomendaron los suplementos (con puntuación > al 75%). En el ECA de Zhu et al (25) se consiguió que todos los pacientes cumplieran con el tratamiento asignado desde el primer día y hasta los 90 días de seguimiento. Este elevado cumplimiento estuvo motivado por la vigilancia activa del clínico responsable de suministrar los SNO que realizaba llamadas telefónicas a los pacientes (una vez por semana), o envío de alertas vía SMS (dos veces a la semana) y visitas ambulatorias (una vez al mes).

4.6.2. Preferencias sensoriales

La búsqueda de la literatura localizó una revisión sistemática publicada por Enríquez-Fernández en el año 2019 (26) que identificaba las preferencias sensoriales de los SNO y alimentos enriquecidos (*Supplemented food products* (SFP) de los pacientes con cáncer, independientemente de su estado de malnutrición. La revisión incluye 19 estudios con un total de 1280 participantes (867 con cáncer y 413 control), con una media de edad de la población adulta de 57 años. Los estudios fueron clasificados en función de la evaluación de las preferencias sensoriales como: 1) estudios que comparan las preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer comparados con un grupo control, 2) estudios que evaluaron el cambio en las preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer a lo largo del tiempo, y 3) estudios que evaluaron la presencia de alteraciones del gusto y del olfato. Las

características de los estudios que incluyó esta revisión y sus resultados se muestran en la tabla de evidencia del anexo B.

1. Preferencias sensoriales y/o aceptación de los suplementos en pacientes con cáncer comparado con participantes sanos (control).

Para responder a esta pregunta Enríquez-Fernández et al (26) incluyeron nueve estudios (367 pacientes y 514 controles), donde cinco de ellos combinaban un test de puntuación de preferencia (con gradación en función del sabor) con la tasa de aceptación (puntuación del grado del sabor). El resto de estudios se centró solo en la aceptación del sabor y/u otras cualidades. La revisión asumió una relación directa entre aquellos suplementos con una puntuación elevada y los clasificados como preferidos. De forma general, esta revisión sistemática indicó que el sabor de los suplementos por los pacientes con cáncer podría diferir de los participantes sanos, lo que enfatiza la importancia de analizar los datos por subgrupos específicos frente a su grupo control para determinar qué características clave influyen en las preferencias sensoriales. De los resultados de algunos de los estudios, se concluyó que los pacientes con cáncer preferían aquellos suplementos basados en leche fresca en comparación con otro tipo de suplementos como los basados en zumo o en leche UHT o en leche en polvo.

2. Preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer a lo largo del tiempo.

En los pacientes con cáncer y en tratamiento activo, e incluso tras el cese de la terapia, se puede observar un deterioro del sentido del gusto que podría alterar las preferencias en relación a los alimentos/comidas. La mayoría de los estudios evaluaron el sabor y el tipo mediante un método de “un solo sorbo”, por considerarlo más práctico que la toma del producto completo. En este apartado, la revisión sistemática incluyó cinco estudios (n=258 pacientes), tres de ellos con diversos pacientes con diferentes tratamientos (quimioterapia, radioterapia, o combinada) que no encontraron efecto del tratamiento sobre las preferencias de los suplementos. Sin embargo, otro referenció una mayor preferencia por los suplementos en polvo tras el tratamiento excepto para dos sabores: vegetales y chocolate. Dos estudios evaluaron las preferencias de los pacientes a lo largo de 3 semanas y 60 días. A las tres semanas se observó que el 16,7% de los pacientes cesó de tomar el suplemento líquido debido a un descenso de la palatabilidad o desagrado del producto, pero la mayoría continuó consumiendo su sabor favorito elegido al principio del ensayo hasta los 21 días de seguimiento. La evaluación a los 60 días, el sabor desagradable inicial y la “fatiga de sabor” resultó en un menor consumo de los SNO comparado con otros factores (progresión de la enfermedad, la vuelta a la alimentación con comida normal, o la aparición de efectos secundarios) y fue la causa del cese de la ingesta de los

suplementos en el 54% de los pacientes. En general, los estudios enfatizan sobre la influencia de las preferencias sensoriales en el cumplimiento de los SNO.

3. Influencia de las alteraciones del gusto y el olfato sobre las preferencias de los pacientes con cáncer.

Cinco estudios (n=165 pacientes) de los 19 de la RS de Enríquez-Fernández (26) evaluaron la alteración del gusto y del olfato (*Taste and Smell alterations: TSA*) y su asociación con la aceptabilidad de los SFP. En uno de ellos, el 40% de los pacientes informaron de TSA tras la aparición del cáncer, lo que podría explicar las diferencias en las preferencias de los suplementos entre los pacientes con cáncer y los sanos. Solo un trabajo evaluó la TSA y la palatabilidad de los productos antes y después del tratamiento, no encontrando diferencias en la TSA tras la terapia. Sin embargo, dos estudios señalaron que la función olfativa y el gusto influyó en la palatabilidad de los SFP. Otra publicación observó una sensibilidad mayor al sabor amargo y menor a los sabores dulces entre los pacientes con cáncer en comparación con el grupo control, lo que resultó en diferencias significativas en las preferencias del gusto entre ambos grupos.

5. Consideraciones de implementación

5.1. Aspectos económicos

La búsqueda de la literatura no recuperó ningún estudio que evaluara de forma concreta el impacto económico o el coste-efectividad de la administración de SNO en los pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-severa.

La evidencia sobre los costes de los suplementos orales en los pacientes con cáncer en España es limitada. Se localizó un estudio publicado en el año 2009, que referenció que el coste total generado por los suplementos orales en España fue de casi 51 millones de euros (50 758 621 €), siendo el 19% de este gasto para los suplementos diseñados para pacientes con caquexia cancerosa, sin aportar más datos (43).

El panel de expertos que elaboró la guía de la ESPEN basándose en sus resultados, publicó también en el 2017 otro documento en el que se recogen una serie de puntos clave a tener en cuenta en la desnutrición asociada al cáncer (3). En su apartado sobre los costes de la financiación de la desnutrición, señalaron que numerosos estudios han enfatizado en las consecuencias de la desnutrición en pacientes con cáncer, tanto en el impacto sobre su salud y supervivencia, como en los costes de salud asociados. Entre los estudios que aportan información de costes, uno realizado en los Países Bajos, informó que la desnutrición relacionada con la enfermedad contabiliza más de 2 mil millones de euros al año, con 1 de cada 7 euros (sobre 300 millones de € totales) atribuidos al gasto en pacientes con cáncer. En España, el estudio de Planas et al, referenció que la estancia hospitalaria fue mayor en pacientes con cáncer desnutridos, y en general los costes se ven incrementados en 2 000 € por episodio de hospitalización (3).

También en España, un estudio publicado en el año 2017 por Manzanares et al (44) que administró inmunonutrición preoperatoria en 84 pacientes con cáncer intervenidos quirúrgicamente, observó que las infecciones menores (infección de herida, flebitis, bacterinemia, infección del tracto urinario) fueron más frecuentes en el grupo no tratado con inmunutrición ($p=0,028$). Sin embargo, la estancia hospitalaria media no difirió entre ambos grupos, aunque los gastos globales medios por paciente fueron ligeramente superiores en el grupo sin inmunonutrición (7774 € vs. 7661 € respectivamente), pero sin significancia estadística.

Tabla 17. Estudios de impactos económicos de la desnutrición en pacientes con cáncer.

Estudio, País	Tipo de cáncer	Impacto negativo de la desnutrición
Freijer, 2013 Holanda	Diferentes tipos	La desnutrición asociada a la enfermedad sobrepasó los 2 mil millones en gastos de salud al año. Sobre 1 de cada 7 € (sobre 300 € millones totales) podrían ser atribuibles a los pacientes con cáncer.
Planas, 2016 España	Diferentes tipos	Estancia hospitalaria significativamente más larga, por encima de 3 días y costes de cuidado más elevados (>2 000 €) para los pacientes en riesgo de desnutrición.
Manzanares, 2017 España	Colorrectal	No observaron diferencias en la estancia hospitalaria y los costes medios por paciente entre los tratados con y sin inmunonutrición.

Elaboración propia a partir de datos la ESPEN *expert group* (3) y Manzanares et al (44).

5.2. Aspectos organizativos

La búsqueda de la literatura no recuperó ningún estudio que hiciera referencia a las posibles repercusiones organizativas de la introducción de la SNO en los pacientes con la indicación de cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-severa.

En principio, la administración de estos suplementos no debería suponer un cambio organizativo importante, puesto que se llevaría a cabo siguiendo los mismos protocolos que se emplean actualmente para el resto de patologías en las que ya está indicada la SNO.

6. Aspectos éticos, sociales y legales

A nivel ético, social y legal, no se contempla que la administración de los SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-severa presente algún tipo de cuestión que difiera de su administración en otras indicaciones en las que ya se prescriben estos SNO.

7. Discusión

7.1. Búsqueda de la literatura

La búsqueda de la literatura científica se realizó en junio de 2019 actualizándose en mayo de 2020 para no perder ningún estudio publicado en este periodo de tiempo. En la estrategia se priorizó la sensibilidad sobre la especificidad para recuperar la máxima información posible. Se localizaron numerosos estudios en pacientes con cáncer y con desnutrición, muchos de ellos con alimentación enteral vía sonda nasogástrica. No obstante, se recuperaron pocos estudios que abordaran de forma específica la administración de SNO en pacientes con cáncer y en tratamiento activo, y que además presentaran desnutrición moderada-severa. Cabe destacar que, una gran parte de los estudios no se pudieron seleccionar o descartar por la lectura de los resúmenes, lo que conllevó a revisar un gran número de estudios a texto completo para conocer las características de los pacientes (estado nutricional, tratamiento activo), diseño del estudio y cómo se analizaban los resultados (subgrupos de pacientes por grado de desnutrición, etc.). Muchos de los estudios revisados a texto completo tuvieron que ser excluidos debido a que incluían pacientes con diferentes grados de desnutrición, pero los resultados eran analizados de forma global, no diferenciando por subgrupos en función de si la desnutrición era leve, moderada o grave, por lo que no se podía evaluar la efectividad de la intervención en los pacientes con desnutrición moderada-grave

Respecto a la población pediátrica, existen pocos estudios que evalúen en general la administración de SNO en niños y/o adolescentes con cáncer y en tratamiento activo, y ninguno de los estudios recuperados por la búsqueda bibliográfica se refería a esta población en un estado de desnutrición moderada-grave, por lo que no cumplían con los criterios de inclusión.

Actualmente están en marcha varios ECAs, lo que refleja el interés actual por conocer el papel de los SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y en estado de desnutrición. Se espera que estos ECAs publiquen sus resultados en un futuro próximo aportando datos con una buena calidad de la evidencia científica.

7.2. Calidad de los estudios incluidos

La GPC de la ESPEN (2) obtuvo un buen resultado global con una puntuación del 83,3%, y con buenos resultados para la mayoría de los dominios de la herramienta AGREE, lo que refleja su rigor metodológico y transparencia. Sin embargo, en el dominio de participación que solo consiguió un 47,2% debido a que no incluyeron a los pacientes en la formulación de las preguntas de la GPC (anexo D). Actualmente, la ESPEN ha confirmado su colaboración con el EPF (*European Patients Forum*), para realizar versiones para pacientes y asegurar una fuerte involucración de estos en la revisión de las nuevas guías.

Respecto al apartado concreto de la GPC que se utilizó en este informe: “Efecto del consejo dietético y SNO sobre los resultados clínicos”, sus resultados están basados en una revisión sistemática y metanálisis sobre las intervenciones nutricionales en pacientes desnutridos y con cáncer en tratamiento activo (27). Los resultados de esta revisión están basados en estudios heterogéneos (ECAs y cuasiECAs) y la población incluye a pacientes con diferentes grados de desnutrición, lo que podría considerarse como un riesgo de sesgo que hay que tener en cuenta al interpretar sus conclusiones.

La GPC de la ESPEN fue actualizada con tres ECAs realizados por Zietarska et al (23), Kong et al (24) y Zhu et al (25), publicados entre los años 2017 y 2019. (42). Los tres ECAs incluidos se clasificaron con “algunas precauciones” tras la valoración de sesgos con la herramienta RoB.2, debido principalmente a las pérdidas durante el periodo de seguimiento (23), o por incluir menos de pacientes de los que se habían diseñado inicialmente en el método, y que podría afectar a la potencia estadística del estudio (24), o por falta de enmascaramiento y con un sistema de seguimiento exhaustivo para incrementar el cumplimiento del grupo intervenido (25) (anexo D). Por tanto, aunque estos ECAs no presenten un riesgo alto de sesgo, hay tomar sus resultados y conclusiones con cierta precaución. El nivel de la evidencia científica para estos ECAs se clasificó siguiendo el sistema GRADE, para cada una de las variables de resultado analizada, obteniendo un nivel bajo en todas ellas por la posibilidad de riesgo en los perfiles de GRADE analizados (anexo C).

Para el apartado sobre la perspectiva de los pacientes, se seleccionó una revisión sistemática reciente publicada por Enríquez-Fernández en el año 2019 (26) que analizaba las preferencias sensoriales respecto a los SNO. El riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta AMSTAR 2 (45) obteniendo una evaluación global de calidad moderada ya que no se realizaron algunos de los ítems considerados como críticos (realización de metanálisis y valoración de los sesgos de los estudios incluidos). Además, presenta una metodología muy heterogénea tanto en el diseño de los estudios incluidos

(con y sin grupo de comparación, con diferentes tamaños muestrales, análisis con y sin enmascaramiento, etc.) como en las características de los pacientes como en las escalas empleadas para medir las preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer. A mayores, los productos evaluados también fueron muy diferentes, no señalando la cantidad consumida, a la temperatura que se servía, etc. Todas estas cuestiones dificultaron la comparación entre los diferentes estudios, lo que limita la calidad de los resultados y de las conclusiones basadas en estos estudios.

Los estudios incluidos en el informe no indican de forma clara si la administración se realizaba solo en el domicilio del paciente. No obstante, al tratarse de una nutrición enteral mediante suplementos orales que no requieren el empleo de sondas ni un manejo especial del paciente, el presente informe considera que los resultados no se verán afectados por el ámbito de su administración (hospitalario, ambulatorio o en el domicilio).

De los estudios incluidos en este informe, solo el ECA realizado por Kong et al (24) no aporta información sobre el conflicto de intereses e indicando que la investigación fue financiada por *Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL*. En el resto de publicaciones los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.

7.3. Discusión de los resultados de seguridad

La información procedente de los ECAs incluidos y evaluados en este informe (23-25) señala que no existe riesgo de complicaciones ni de efectos adversos por la administración de SNO en pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave. Otras publicaciones revisadas tampoco reportan datos que indiquen que la toma de SNO pongan en riesgo la seguridad de los pacientes con cáncer. Aunque algún estudio ha reportado la aparición de algunos efectos adversos leves como sensación de “sentirse muy lleno” lo que en algunos casos provoca la intolerancia a estos suplementos (46).

7.4. Discusión de los resultados de eficacia

Muchos autores enfatizan la necesidad de identificar los factores de riesgo para identificar y prevenir la desnutrición de los pacientes con cáncer, evitando así una desnutrición severa con mal pronóstico (46-49). Concretamente, la GPC de la ESPEN recomienda que la terapia nutricional debería iniciarse, preferiblemente, cuando los pacientes todavía no están desnutridos de forma severa y cuando los objetivos de cuidado incluyen mantenimiento o mejora del estado nutricional (2).

En situación de desnutrición moderada-grave en los pacientes con cáncer y en tratamiento activo, se espera que la administración de los SNO modifique esta situación consiguiendo una mejora en el estado nutricional. En los diferentes estudios se miden variables como la ingesta calórica y el peso corporal que, aunque su incremento se asocia a mejores resultados, pero ninguno de los estudios valora el estado nutricional global, complementando estas variables con otras de tipo fenotípico, por ejemplo. El estado nutricional en estos pacientes se considera un factor clave para evitar un pronóstico general pobre, con un deterioro de la calidad de vida y un aumento del riesgo de mortalidad y morbilidad.

7.4.1. Ingesta energética, peso corporal y estado nutricional

En general, los estudios incluidos referenciaron una mayor **ingesta energética** en los pacientes que recibieron los suplementos, como reflejan los datos de la revisión sistemática (27) empleada por la GPC de la ESPEN (2), con una diferencia media de 432 kcal/día (IC95%: 172-693; $p=0,001$) en grupos que recibieron terapia nutricional (con SNO, con consejo dietético, o con ambos) comparado con aquellos que recibieron los cuidados rutinarios, con mejor efecto en el grupo que empleaba ambas estrategias. No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios incluidos en la revisión sistemática incluyeron pacientes con diferentes grados de desnutrición. Kong et al (24) también corroboran estos datos, con una mayor ingesta energética diaria en periodo perioperatorio en el grupo de SNO vs. cuidados estándar ($p=0,03$). Igualmente, otros ECAs publicados, como el de ECA Uster et al (50) notificaron un incremento significativo de la ingesta de energía y proteínas en el grupo de pacientes con cáncer (sin tratamiento activo) en los que se les administraron SNO ($p=0,007$). La variable de “apetito” fue analizado por cinco estudios de la revisión de Baldwin et al (27) y por el ECA de Zietarska et al (23) encontrando mejoría significativa en el grupo SNO vs. control.

La mejora del **peso corporal** fue reportada por la GPC de la ESPEN, donde la revisión sistemática de Baldwin et al (27) encontró una diferencia media en el peso de 1,86 kg ($p=0,02$) a favor del grupo intervenido (con SNO, con consejo dietético, o con ambas) pero con heterogeneidad estadísticamente significativa. De los estudios publicados con posterioridad, solo el ECA de Kong et al (24) midió esta variable de resultado no encontrando diferencias en el peso corporal en el grupo con desnutrición moderada-severa (PG-SGA grado C) entre los grupos de SNO vs. cuidados estándar. Por su parte, el ECA de Zhu et al (25), en pacientes gastrectomizados por cáncer de estómago, mostró una menor pérdida del peso corporal e IMC en aquellos pacientes que recibieron SNO durante 60 y 90 días consecutivos frente al

grupo control ($p < 0,05$). Está menor pérdida de peso en aquellos pacientes que tomaron SNO también se comunica en otras publicaciones como varios ECAs, en pacientes con cáncer gástrico (51), nasofaríngeo (49) o de cabeza y cuello (46) y un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía (52), aunque en pacientes principalmente no desnutridos.

No existe un criterio homogéneo a la hora de medir el **estado nutricional**, empleándose diferentes escalas de cribado de riesgo nutricional o de malnutrición, el IMC, los niveles serológicos de albúmina, prealbúmina, transferrina, etc., lo que complica la comparación de los resultados entre los diferentes estudios. Además, los marcadores albúmina y la prealbúmina no se consideran buenos indicadores en pacientes oncológicos al comportarse como reactivos de fase aguda negativa en situaciones de inflamación, como ocurre en el cáncer. Otros parámetros como la hemoglobina o el colesterol ya no se emplean en las actuales escalas de valoración nutricional, como el GLIM (13).

En este sentido, el ECA de Zietarska et al (23) encontró diferencias en la escala de autoevaluación subjetiva global (SGA) ($p = 0,015$) a favor del grupo tratado con SNO (con una mayor diferencia a las 4 semanas de seguimiento ($p = 0,001$), pero sin diferencias significativas cuando la evaluación se hace a través de la escala de cribado de riesgo nutricional (NRS) ($p = 0,47$). En cuanto a los variables clínicas de concentración de albúmina y prealbúmina, estos autores informaron de un aumento significativo en el grupo de intervención ($p \leq 0,01$) comparada con el control, no obstante, los niveles basales de estos parámetros ya eran elevados en el grupo tratado con SNO. Entre las limitaciones de este ECA está la pérdida de pacientes que puede sesgar los datos de alguna de las variables de resultado. Además, existen diferencias significativas entre los valores basales de los grupos en determinaciones importantes. Zhu et al (25), no se observaron cambios significativos ($p > 0,05$) a lo largo del seguimiento en los indicadores de laboratorio relacionados con la nutrición (hemoglobina, albúmina sérica, prealbúmina, triglicéridos y niveles totales de colesterol).

Estos resultados dispares en relación al estado nutricional, también se observaron en otras publicaciones como en la revisión sistemática de Lee et al (53) realizada en pacientes con cáncer y diferentes grados de desnutrición que informó que algunos estudios observaron mejores resultados en el IMC y en el SGA en los pacientes que recibieron SNO vs. control, frente a otros estudios en los que estos criterios no se veían afectados.

En resumen, y pese a que se espera que un incremento en la ingesta calórica/energética repercuta de forma directa en la mejora del estado nutricional,

los datos de los ECAs incluidos (23, 25) no son consistentes con esta correlación, si bien es posible que ayuden a no empeorar este estado. Otras publicaciones como el ECA de Uster et al (50) comunicó resultados similares, con un incremento significativo en la ingesta energética y de proteínas en el grupo tratado con SNO, pero que no repercutió de forma positiva sobre el estado nutricional en pacientes con cáncer y desnutrición. En cuanto al peso corporal, parece que existe una relación positiva entre el incremento de la ingesta y el aumento de peso (24, 27), sin embargo no se observó que el mantenimiento del peso corporal en el grupo tratado con SNO conllevara a una mejora en el estado nutricional comparado con los controles (25).

En concreto, por falta de evidencia en los pacientes con desnutrición severa y que están en tratamiento activo, la GPC de la ESPEN (2) por consenso del grupo de expertos, señaló que a estos pacientes se les debe ofrecer terapia nutricional de forma inmediata con un consejo nutricional adecuado fomentando la ingesta de comida enriquecida energéticamente. Con respecto a los SNO se aconseja su uso adicional cuando la dieta enriquecida no es efectiva para conseguir los objetivos nutricionales.

7.4.2. Otras variables

Salvo el estado nutricional, el resto de variables consideradas en los estudios se verían difícilmente afectadas por las intervenciones nutricionales por sí solas en los pacientes oncológicos. Siendo necesaria, la combinación de diferentes intervenciones, entre ellas el soporte nutricional, para conseguir una efectividad a largo plazo.

- **Supervivencia/mortalidad**

La administración de SNO no parece tener efecto sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer y estado de desnutrición según los datos de los estudios incluidos. La GPC de la ESPEN (2) señaló que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de comparación SNO vs. el grupo control de cuidados estándar (RR=1,06; p=0,43) siendo, además, estos resultados homogéneos ($I^2=0\%$) (27). El ECA de Kong et al (24) informó que no se produjo ninguna muerte en ninguno de los grupos de comparación a lo largo del seguimiento del estudio.

La falta de evidencia sobre el efecto de los SNO sobre la supervivencia también es reportada por otras revisiones recuperadas en la literatura (54-56). Un estudio de cohortes que incluyó 771 (443 desnutridos) pacientes procedentes de una base de datos nacional (Francia) (57) de pacientes con cáncer sometidos a cirugía oncológica digestiva y que tomaron SNO (enriquecidos con nutrientes como arginina, ácidos grasos N-3, y ARN de

extractos de levadura, que parecen estar implicados en la modulación de la respuesta inflamatoria y en el mantenimiento de los niveles de linfocitos T) antes de la intervención, no encontró diferencias significativas sobre la supervivencia o mortalidad en comparación con el grupo control (N=1157). Aunque un estudio informó de mejores resultados en la en la tasa media de supervivencia ($p<0,05$) empleando suplementos con arginina (58).

Cabe reseñar que estos datos deben tomarse con cautela por la heterogeneidad de los estudios incluidos, con pacientes con diferentes grados de desnutrición, con diferentes tipos de cáncer, diferentes comorbilidades asociadas, tiempo de seguimiento.

- **Morbilidad**

El ECA de Kong et al (24) en pacientes sometidos a gastrectomía, mostró una menor tasa de morbilidad general y local (eventos adversos relacionados con la herida) en el subgrupo de pacientes con desnutrición grave (PG-SGA grado C) tratados con SNO vs. el grupo control ($p<0,05$). Con una incidencia de complicaciones infecciosas, relacionadas con la herida y con la acumulación de líquido, menores en el grupo tratado en comparación con los cuidados estándar (4,5% vs. 37,5%; $p=0,024$). No obstante, no explican si esta diferencia tan amplia es debida solo al efecto de la administración de los SNO. Por el contrario, y también en pacientes con cáncer gastrointestinal, en el ECA realizado por Zhu et al (25), no se produjeron infecciones ni otras complicaciones en ninguno de los grupos de comparación tras la cirugía.

La mejora de la morbilidad también fue comunicada en una serie de casos de 628 pacientes con cáncer colorrectal y en tratamiento con quimioterapia, que observó que el apoyo nutricional, con consejo dietético y SNO, era efectivo en la reducción de la morbilidad por mejora del estado nutricional (59).

Otras publicaciones empleando inmunoterapia, como el ECA realizado por Manzanares et al (44) en 42 pacientes con cáncer colorrectal (64% de pacientes con desnutrición moderada-grave ($NRS\geq 3$)), referenció que el grupo en el que se administraron SNO enriquecidos (con nutrientes como arginina, ácidos grasos N-3, y ARN de extractos de levadura, que parecen estar implicados en la modulación de la respuesta inflamatoria y en el mantenimiento de los niveles de linfocitos T) preoperatoriamente durante 8 días, sufrió menos complicaciones infecciosas en relación con el grupo control.

- **Estancia hospitalaria**

Solo el ECA realizado por Kong et al (24) comunica resultados relacionados con la estancia hospitalaria o la tasa de readmisión; no encontrando

diferencias entre los grupos de SNO vs. control tanto para la estancia hospitalaria (10,1±5,1 vs. 12,6±9,4; p=0,367) como para la tasa de readmisión (4,5% vs. 21,4%; p=0,277).

En esta variable, un estudio de cohortes con una muestra elevada de pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva que tomaron SNO enriquecidos con nutrientes como arginina, ácidos grasos N-3, y ARN de extractos de levadura, que parecen estar implicados en la modulación de la respuesta inflamatoria y en el mantenimiento de los niveles de linfocitos T antes de la intervención (N=771; (443 desnutridos)), observó una menor estancia hospitalaria en comparación con el grupo control (N=1157) con una media de -1,26 días (p<0,05) (57).

- **Calidad de vida y variables funcionales**

Los estudios incluidos emplean diferentes escalas para medir la calidad de vida y las variables funcionales (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC); *Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy* (FAACT); Escala EQ-5D, etc.) lo que dificulta una valoración homogénea de los resultados. No obstante, pese a que las escalas fueron diferentes, todos los ECAs incluidos (23-25) señalaron que la calidad de vida fue similar en ambos grupos de comparación, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con SNO y el grupo control. Zietarska et al (23), tampoco detectó diferencias en el estado funcional medido por la escala Karnofsky (p=0,45).

La calidad de vida, el funcionamiento emocional, la pérdida de apetito y disnea fueron las únicas variables de los 30 ítems del cuestionario EORTC (medidas funcionales y de síntomas) que se asociaron con una mejora significativa en los pacientes con SNO según cinco estudios de la revisión de Baldwin et al (27), aunque la ESPEN (2) especifica que estos resultados fueron positivos solo en aquellos estudios en los que los pacientes recibieron radioterapia adyuvante, mientras que los estudios que incluyeron pacientes en quimioterapia sistémica, referenciaron resultados negativos.

En relación con otros estudios localizados, pero no incluidos, los datos tampoco son muy concluyentes. El ECA de Uster et al (50), no encontró diferencias en la calidad de vida entre aquellos que recibieron SNO, frente al el ECA de Cereda et al (46) en cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia en pacientes desnutridos y no desnutridos, que sí observó una mejoría de la calidad de vida estadísticamente significativa (p<0,001).

7.5. Perspectiva de los pacientes

7.5.1. Aceptabilidad

Para conseguir que los SNO tengan un efecto positivo sobre el estado nutricional, es necesario lograr una buena adherencia, que va a depender en gran medida de su aceptabilidad. Los ECAs incluidos en este informe referenciaron, en general, una buena aceptación de los suplementos por parte de los pacientes (23-25). No obstante, en aquellos sometidos a una intervención quirúrgica (gastrectomía radical), el cumplimiento de estos se vio comprometido en el 74% de los pacientes tras la intervención, que necesitaron un tiempo de adaptación para volver a tomar la cantidad de SNO prescrita (24). Cabe destacar la elevada adherencia comunicada en el ECA de Zhu et al (25) que ha demostrado que, con una estrategia de seguimiento exhaustivo y un adecuado sistema de alertas enviadas a los pacientes, se puede llegar al 100% del cumplimiento de los SNO.

La revisión sistemática de Enríquez-Fernández et al (26) encontró una baja aceptabilidad de los SNO en los pacientes con cáncer en relación con los sujetos sanos en seis de los nueve estudios revisados, lo que pone de manifiesto que la enfermedad va a generar muchos síntomas que van a impactar de forma negativa en la ingesta oral, como la presencia de náuseas, vómitos, mucositis, etc. Además de estos síntomas, en aquellos pacientes en tratamiento activo, se producen de forma frecuente alteraciones del sentido del gusto y del olfato que van a afectar a la aceptabilidad general del producto.

La actualización de la bibliografía en mayo de 2020 localizó un ECA cuyo objetivo fue determinar el cumplimiento de los SNO en pacientes con cáncer de esófago y gástrico avanzado durante la quimio o la quimio/radioterapia. Este ECA solo ha publicado sus resultados en una comunicación a congreso (60) en la que indicaron que la cantidad prescrita de suplemento tiene un efecto directo sobre el cumplimiento, en donde la prescripción de tres paquetes de SNO por día presentó un claro incumplimiento, y que la elección de uno o dos paquetes/día debe determinarse teniendo en cuenta las calorías totales de los alimentos.

7.5.2. Preferencias sensoriales

Los datos reportados por la revisión sistemática de Enríquez-Fernández et al (26), son dispares en relación a las preferencias de los pacientes. La comparación entre sujetos sanos y los pacientes con cáncer, señaló que estos prefieren aquellos suplementos basados en leche fresca comparado

con otro tipo (zumo o en leche UHT o en leche en polvo). Estos resultados fueron consistentes con otros estudios evaluados en otra revisión anterior (61). En cuanto a los pacientes con tratamiento activo, algunos estudios no encuentran relación entre la terapia y la palatabilidad de los suplementos, mientras que otros observaron la aparición de la fatiga gustativa, que fue la causa del incumplimiento en el 54% de los pacientes.

Los pacientes con cáncer en tratamiento activo sufren de forma frecuente alteraciones del sentido del gusto y del olfato (TSA) que van a afectar a sus preferencias, como comunican cuatro de los cinco estudios incluidos en la revisión de Enríquez-Fernández et al (26).

En relación de si el género podría estar relacionada con la TSA, solo un trabajo analizó esta correlación sin encontrar diferencias, aunque los propios autores señalan que hay estudios que mostraron que las mujeres parecen ser más propensas que los hombres a una mayor sensibilidad en el gusto durante el tratamiento activo (26).

Cabe destacar que estos estudios presentaron una metodología muy heterogénea en la valoración de las preferencias, empleando diferentes escalas, etc., incluyendo pacientes con un distintos grados de desnutrición, con diferentes tipos de cáncer y con diferentes tratamientos activos (quimioterapia, radioterapia, o combinada). Además, no se analizan otras variables que también pueden alterar las preferencias sensoriales, como el hábito tabáquico y/o el uso de dentaduras postizas, que solo fue comunicado por uno de los estudios. A mayores, en estos trabajos, para evaluar el sabor y consistencia de los suplementos se empleó el método basado en “un solo sorbo”, que puede ser práctico para realizar en el contexto experimental de un estudio, pero quizás no refleje los cambios de sabor “reales” si el producto es ingerido en su totalidad. En este sentido, para que un SNO pueda ser efectivo debe consumirse durante periodos de tiempo relativamente largos, lo que requiere que los estudios evalúen la ingesta completa del producto y con un seguimiento lo suficientemente largo para que las conclusiones sean extrapolables a la práctica clínica. Los autores señalan que la opción de probar y elegir el producto preferido puede incrementar el cumplimiento a lo largo del tiempo y tener una aplicación en el contexto clínico. Otra cuestión a tener en cuenta es que, muchos estudios no informan del volumen consumido que podría estar relacionado con la fatiga de sabor y la palatabilidad.

Otras publicaciones localizadas, como estudios cualitativos con entrevistas en pacientes con cáncer, en concreto de cabeza y cuello, referenciaron que los SNO dejaron de ser bien tolerados tras la radioterapia, e informaron que medida que aumentaba la intensidad de los efectos secundarios, era más difícil ingerirlos y la mayoría de los participantes tuvieron que dejarlos

a mitad de la radioterapia ya que el sabor se volvió más desagradable (saber metalizado, a cartón, etc.), con dificultad para tragarlos e incluso les provocaban náuseas (62).

7.6. Aspectos económicos, y organizativos

No se localizaron estudios de coste-efectividad sobre el empleo de los SNO en pacientes con cáncer y desnutrición. La limitada información recuperada en relación con el impacto presupuestario del empleo de SNO en estos pacientes se remite a un estudio realizado en España por Manzanares et al (44) en el año 2017 en pacientes con cáncer colorrectal, que no encontraron diferencias en la estancia hospitalaria y los costes medios por paciente entre los tratados con y sin inmunonutrición. Si bien el grupo de expertos de la ESPEN (3) señaló que una nutrición adecuada podría ahorrar costes asociados a la enfermedad en pacientes con cáncer y desnutridos, como una menor estancia hospitalaria, menos tasas de readmisión, etc., los resultados de los ECAs incluidos en este informe no son concluyentes con respecto a la mejoría de estas variables de resultado en los pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave tras la toma de SNO.

En relación con los aspectos organizativos, la administración de estos suplementos en los pacientes con cáncer en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave, no debería suponer un cambio organizativo importante respecto al resto de patologías en las que ya está indicada la SNO.

Sin embargo, un punto importante para mejorar la adherencia en estos pacientes, podría ser la implementación de intervenciones coordinadas entre los profesionales sanitarios implicados. Donde un seguimiento activo de los pacientes con sistema de alertas para fomentar el cumplimiento de la toma de los SNO, ha conseguido una tasa de adherencia en torno al 100%, como notificó el ECA de Zhu et al (25) a través de la vigilancia activa del clínico responsable mediante llamadas telefónicas o envío de alertas vía SMS y/o visitas ambulatorias. Este tipo de intervención no debería requerir de grandes cambios organizativos, aunque, supondría una carga de trabajo adicional al profesional sanitario que lo lleve a cabo.

8. Conclusiones

8.1. Eficacia y seguridad de la administración de los suplementos nutricionales orales

No existe evidencia del tratamiento con suplementos nutricionales orales en niños y/o adolescentes con cáncer, en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave.

En los adultos con cáncer en tratamiento activo y en situación de desnutrición moderada-grave, la GPC de la ESPEN, por consenso del grupo de expertos, aconseja el uso adicional de los suplementos nutricionales orales dentro de una intervención nutricional completa, cuando la dieta oral enriquecida no es efectiva.

La actualización de la evidencia encontrada por este informe es limitada y la administración de suplementos nutricionales orales en estos pacientes en comparación con los cuidados estándar:

- No presenta resultados concluyentes en la mejora del estado nutricional a pesar de cierta mejora en la ingesta energética, en los parámetros bioquímicos relacionados con la nutrición (como la albúmina, prealbúmina, etc.), o en los valores relacionados con el peso corporal (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No demuestra diferencias en la tasa de mortalidad o supervivencia de los pacientes (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No presenta resultados concluyentes en relación a la mejora de la morbilidad (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No demuestra mejoría clara en la calidad de vida de los pacientes intervenidos (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No reduce la estancia hospitalaria (calidad de evidencia GRADE: baja).
- No produjo eventos adversos importantes (calidad de evidencia GRADE: baja).

8.2. Perspectiva del paciente

- La aceptabilidad de los suplementos orales por parte de los pacientes fue dispar y parece estar directamente relacionado con el grado de implicación de los profesionales sanitarios y con el establecimiento de un seguimiento activo exhaustivo (calidad de evidencia GRADE: baja; AMSTAR 2: moderada).
- Las preferencias sensoriales de los pacientes en relación a los suplementos orales fueron dispares y dependen de numerosos factores asociados. En general, los pacientes con cáncer parecen preferir aquellos suplementos basados en leche fresca comparados con otros (basados en zumo, leche en polvo, etc.) (calidad de la evidencia AMSTAR 2: moderada).

Autoría

Lucinda Paz Valiñas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

María del Carmen Maceira Rozas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

María José Faraldo Vallés. Jefa de servicio. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Documentalistas

Teresa Mejuto Martí. Documentalistas. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Beatriz Casal Acción. Documentalistas. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Revisión externa

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-técnica, Avalia-t agradece al Dr. Miguel Ángel Martínez Olmos, Jefe de servicio en funciones de endocrinología y nutrición. ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO-SERGAS y a la Dra. Mariola Sirvent Ochando, farmacéutica hospitalaria Clínica. Vistahermosa-HL, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de intereses:

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

El Dr. Miguel Ángel Martínez Olmos, revisor externo, declara haber actuado como asesor científico y ha recibido financiación para inscripción de cursos, congresos y ponencias, así como recibir ayudas para la contratación de personal de las siguientes empresas: NESTLÉ, ABBOTT, NUTRICIA,

FRESENIUS-KABI, ADVENTIA, BAXTER y UITRAGENYX. La Dra. Mariola Sirvent Ochando ha recibido honorarios por la participación como ponente en conferencias de la organización FRESENIUS-KABI.

Secretaría

Cristina Rey Varela. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Referencias bibliográficas

1. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335-40.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
3. 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.* 2017;36(5):1187-96.
4. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Nutrition in Cancer Care (PDQ®). Health Professional Version. En PDQ information summaries [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute (US); 2002 [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65854/>.
5. Symptoms-Malnutrition [Internet]. London: National Health Services; 2020 [actualizado 7 feb 2020; consultado 14 jul 2020]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/malnutrition/symptoms/>.
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet]. Madrid: SEOM; 2020. [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
7. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Madrid: REDECAN; 2020 [consultado 03 ago 2020]. Disponible en: <https://www.redecan.org/redecan.org/es/index.html>.
8. Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204.
9. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Penas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr.* 2005;24(5):801-14.
10. August DA, Huhmann MB, Aspen. ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):472-500.
11. Durán-Poveda M, Jimenez-Fonseca P, Sirvent-Ochando M, García-Luna PP, Pereira-Cunill JL, Lema-Marqués B, et al. Integral nutritional approach to the care of cancer patients: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(9):1202-11. PubMed PMID: 29500682.

12. Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/042015_GuiaProdDiet_2ed.PDF.
13. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1-9.
14. de las Penas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizueta JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):87-93.
15. Muscaritoli M, Arends J, Aapro M. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. Ther Adv Med Oncol. 2019;11.
16. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/guiaNED.pdf>.
17. Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación. Boletín Oficial del Estado, núm. 233, (25 de septiembre de 2010).
18. Orden SPI/2958/2010, de 16 de noviembre, por la que se establece el procedimiento para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la oferta de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para la aplicación de los importes máximos de financiación. Boletín Oficial del Estado, núm. 280, (19 de septiembre de 2010).
19. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE Handbook [S.L.]: [S.N.]; 2013 [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
20. Puñal-Rioboó J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf.
21. Consorcio AGREE. Instrumento Agree II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Internet]. Agreee Research Trust; 2009 [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf.

22. Health Technology Assessment International (HTAi). Resources to Involve Patient Groups and Individual Patients in HTA: Patient Group Submission Templates [Internet]. Alberta: HTAi; 2019 [consultado 25 feb 2021]. Disponible en: <https://htai.org/interest-groups/pcig/resources/for-patients-and-patient-groups/>.
23. Zietarska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Malgorzewicz S. Chemotherapy-related toxicity, nutritional status and quality of life in precachectic oncologic patients with, or without, high protein nutritional support. A prospective, randomized study. *Nutrients*. 2017;9(10):1108. PubMed PMID: 29019951.
24. SH, Lee HJ, Na JR, Kim WG, Han DS, Park SH, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery*. 2018;164(6):1263-70.
25. Zhu MW, Yang X, Xiu DR, Yang Y, Li GX, Hu WG, et al. Effect of oral nutritional supplementation on the post-discharge nutritional status and quality of life of gastrointestinal cancer patients after surgery: a multi-center study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(3):450-6.
26. Enriquez-Fernandez BE, Nejatnamini S, Campbell SM, Mazurak VC, Wismer WV. Sensory preferences of supplemented food products among cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):333-49.
27. Baldwin C, Weekes CE. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(5):411-26.
28. Baldwin C, Weekes CE, Campbell KL. Measuring the effectiveness of dietetic interventions in nutritional support. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(4):303-5.
29. Dixon J. Effect of nursing interventions on nutritional and performance status in cancer patients. *Nurs Res*. 1984;33(6):330-5.
30. Elkort RJ, Baker FL, Vitale JJ, Cordano A. Long-term nutritional support as an adjunct to chemotherapy for breast cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1981;5(5):385-90.
31. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, Ellenberg SS, Gardner L, Wolfe E, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5(1):113-24.
32. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447-52.
33. Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(3):404-12.

34. Lovik A, Almendingen K, Dotterud M, Forli L, Boysen M, Omarhus M, et al. [Dietary information after radiotherapy of head and neck cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1996;116(19):2303-6.
35. Macia E, Moran J, Santos J, Blanco M, Mahedero G, Salas J. Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients treated with radiotherapy: prospective study. *Nutrition*. 1991;7(3):205-9.
36. Moloney M, Moriarty M, Daly L. Controlled studies of nutritional intake in patients with malignant disease undergoing treatment. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1983;37(1):30-5.
37. Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(8):546-53.
38. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol*. 1993;11(10):2043-9.
39. Persson CR, Johansson BB, Sjoden PO, Glimelius BL. A randomized study of nutritional support in patients with colorectal and gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2002;42(1):48-58.
40. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1431-8.
41. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005;27(8):659-68.
42. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: Cochrane; 2020 [consultado 14 jul 2020]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
43. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N. Costes frente a beneficios de los suplementos nutricionales orales. *Nutr Hosp*. 2009;24(3):251-9.
44. Manzanares Campillo MDC, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. Estudio prospectivo y randomizado sobre inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios. *Cir Cir*. 2017;85(5):393-400.
45. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:4008.
46. Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in

- head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):81-8.
47. Cox S, Powell C, Carter B, Hurt C, Mukherjee S, Crosby TD. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1. *Br J Cancer.* 2016;115(2):172-7.
 48. Kapoor N, Naufahu J, Tewfik S, Bhatnagar S, Garg R, Tewfik I. A Prospective Randomized Controlled Trial to Study the Impact of a Nutrition-Sensitive Intervention on Adult Women With Cancer Cachexia Undergoing Palliative Care in India. *Integr Cancer Ther.* 2017;16(1):74-84.
 49. Jiang W, Ding HP, Li WW, Ling YQ, Hu CS, Shen CY. Benefits of Oral Nutritional Supplements in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer during Concurrent Chemoradiotherapy: An Exploratory Prospective Randomized Trial. *Nutr Cancer.* 2018;70(8):1299-307.
 50. Uster A, Ruefenacht U, Ruehlin M, Pless M, Siano M, Haefner M, et al. Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2013;29(11-12):1342-9.
 51. Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(2):203-11.
 52. Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, et al. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). *Gastric Cancer.* 2017;20(4):718-27.
 53. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):469-80.
 54. Brown JK. A systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia and cachexia. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(3):517-32.
 55. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1141-53.
 56. Kiss NK, Krishnasamy M, Isenring EA. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Nutr Cancer.* 2014;66(1):47-56.
 57. Challine A, Rives-Langes C, Danoussou D, Katsahian S, Ait Boudaoud A, Gaujoux S, et al. Impact of Oral Immunonutrition on Postoperative Morbidity in Digestive Oncologic Surgery: A Nation-Wide Cohort Study. *Ann Surg.* 2021;273(4):725-31.

58. Kim JM, Sung MK. The Efficacy of Oral Nutritional Intervention in Malnourished Cancer Patients: a Systemic Review. *Clin Nutr Res*. 2016;5(4):219-36.
59. Dobrila-Dintinjana R, Trivanovic D, Zelic M, Radic M, Dintinjana M, Petranovic D, et al. Nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy: does it work? *Hepatogastroenterology*. 2013;60(123):475-80.
60. Izawa Y, Ichimura T, Chin K, Shinozaki E, Takahari D, Suenaga M, et al. Feasibility study of diet counseling (DC) with oral nutritional supplements (ONS) for advanced esophageal and gastric cancer during chemotherapy (CT) or chemoradiotherapy (CRT): first report of ONS compliance from a prospective randomized controlled clinical study (DiCON study). 2019 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2019. *J Clin Oncol*. 2019;37.
61. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr*. 2012;31(3):293-312.
62. Jabbour J, Abou Ali AN, Rabeh W, Al-Shaar L, Avgerinos ED, Habib RH. Role of nutritional indices in predicting outcomes of vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2019;70(2):569-79 e4.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la literatura científica se realizó en junio de 2019, con una actualización en mayo de 2020 siguiendo una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane Library (Wiley):

	Términos de búsqueda	Resultados
#1	(Nutriti* OR Supplement*):ti,ab,kw	86376
#2	(Oral):ti,ab,kw	152122
#3	#1 AND #2	13730
#4	(Malnutrition OR Malnourished):ti,ab,kw	4337
#5	#3 AND #4 692	190485
#6	(Cancer OR Neoplas* OR Carcinom* OR Tumor OR Tumour OR Tumors OR Tumours):ti,ab,kw	152
#7	#5 AND #6	22

Inahta

	Términos de búsqueda	Resultados
1	(Cancer OR Neoplas* OR Carcinom* OR Tumor OR Tumour OR Tumors OR Tumours)	14207
2	(Nutriti* OR Supplement*) AND (oral)	599
3	(Malnutrition OR Malnourished)	171
4	#2 AND #3	42
5	#1 AND #4	8

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC

- Australian National Health and Medical Research Council clinical practice guidelines
- Canadian Medical Association infobase of clinical practice guidelines

- eGuidelines_1
- Guidelines International Network (G-I-N)
- L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- National Institute for Clinical Excellence
- National Library for Health guidelines database
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- US National Guidelines Clearing House

Buscadores especializados en este tipo de documentos, como Pubgle.

BASES DE DATOS GENERALES:

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase, ISI Wok, ha sido la misma, y que presentamos a continuación:

Medline (PubMed)

	Términos de búsqueda	Resultados
#9	Search #7 NOT #8	425
#8	Search Letter* [TW] OR Editorial* [TW] OR Proceeding* [TW] OR Congres* [TW] OR Conference* [TW]	1829464
#7	Search #5 AND #6	433
#6	Search "Malnutrition"[TW] OR "Malnourished"[TW]	49256
#5	Search #3 AND #4	4739
#4	Search "Cancer"[Tw] OR Neoplas*[TW] OR Carcinom*[TW] OR "Tumor" [TW] OR "Tumour" [TW] OR "Tumors" [TW] OR "Tumours" [TW]	3789048
#3	Search #1 AND #2	35098
#2	Search "Oral"[TW]	652557
#1	Search Nutriti*[TW] OR Supplement*[TW]	646427

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

EMBASE (Ovid)

	Términos de búsqueda	Resultados
1	(Nutriti* or Supplement*).ab,kw,sh,ti.	786564
2	oral.ab,kw,sh,ti.	757070

	Términos de búsqueda	Resultados
3	1 and 2	44673
4	(Malnutrition or Malnourished).ab,kw,sh,ti.	77567
5	3 and 4	3657
6	(Cancer or Neoplas* or Carcinom* or Tumor or Tumour or Tumors or Tumours).ab,kw,sh,ti.	3854002
7	5 and 6	716
8	(Letter* or Editorial* or Proceeding* or Congres* or Conference*).ab,kw,pt,sh,ti.	6119897
9	((Nutriti* or Supplement*) and oral and (Malnutrition or Malnourished) and (Cancer or Neoplas* or Carcinom* or Tumor or Tumour or Tumors or Tumours)) not (Letter* or Editorial* or Proceeding* or Congres* or Conference*).ab,kw,pt,sh,ti.	455

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

ISI WOK

	Términos de búsqueda	Resultados
# 8	#6 AND #5 Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	452
# 1	TS=(Nutriti* or Supplement*) OR TI=(Nutriti* or Supplement*) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	705,090
# 2	TS=Oral OR TI=Oral Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	529,437
# 3	#2 AND #1 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	29,678
# 4	TS=(Cancer OR Neoplas* OR Carcinom* OR Tumor OR Tumour OR Tumors OR Tumours) OR TI=(Cancer OR Neoplas* OR Carcinom* OR Tumor OR Tumour OR Tumors OR Tumours) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	3,346,431
# 5	#4 AND #3 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	4,669
# 6	TS=(Malnutrition OR Malnourished) OR TI=(Malnutrition OR Malnourished) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	39,113
# 7	#6 AND #5 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	453

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

Buscadores generales: de modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

Anexo B. Tablas de evidencia

Guías de Práctica Clínica

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Calidad metodológica																
Arends, 2017 (2) ESPEN	<p>Diseño: Guía de práctica clínica basada en la evidencia realizada por ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo)*.</p> <p>Objetivos: -Mejorar la detección temprana y el tratamiento de la desnutrición y trastornos metabólicos en los pacientes con cáncer, y sobrevivientes de cáncer.</p> <p>Localización y periodo de realización: Europa 2013-2015</p> <p>*Esta GPC ha sido avalada oficialmente por la Sociedad Europea de Cirugía Oncológica (ESSO), la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) y la Sociedad China de Oncología Clínica (CSCO).</p>	<p>Población: Tipo de cáncer: incluyen cualquier tipo de cáncer Estado: paliativo, curativo, superviviente, terminal, capacidad funcional. Tratamiento: radioterapia, quimioterapia y cirugía. Estado nutricional: desnutridos y no desnutridos, anorexia. Edad: mayores de 18 años.</p> <p>Intervención: Apoyo psicológico, cribado, nutrición enteral y parenteral, incremento de la ingesta calórica y de proteínas, glutamina, inmunonutrición, ácidos grasos N3 (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga), y suplementación nutricional oral.</p>	<p>Búsqueda de la literatura: Específica para cada pregunta de investigación de la guía en formato PICO. Fechas: enero 2006-junio 2013.</p> <p>Pregunta clínica de interés SNO: Efecto del consejo dietético y SNO sobre los resultados clínicos.</p> <p>Método evaluación calidad: Mediante el método GRADE</p> <p>Formulación de las recomendaciones: Mediante la evaluación de la evidencia disponible mediante GRADE por el grupo de expertos de elaboración de la guía. Con discusión de las discrepancias en reuniones de consenso.</p>	<p>Pregunta clínica: Eficacia de la intervención nutricional: Recomendación: fuerza de la recomendación fuerte y nivel de evidencia moderada. Consenso</p> <p>Se recomiendan las intervenciones nutricionales para incrementar la ingesta oral en pacientes con cáncer que son capaces de comer pero que están malnutridos o en riesgos de desnutrición. Esto incluye consejo dietético, tratamiento de los síntomas y trastornos que afectan a la ingesta de alimentos (síntomas por el impacto de la nutrición) y ofrecer SNO.</p> <p>Comentarios: La terapia nutricional debería iniciarse preferiblemente cuando los pacientes no están todavía desnutridos de forma severa y cuando los objetivos de cuidado incluyen mantenimiento o mejora del estado nutricional. El apoyo nutricional debería ser ofrecido a aquellos pacientes con probabilidad de desarrollar anorexia o alteraciones gastrointestinales debidos a los efectos adversos del tratamiento.</p> <p>Los pacientes con desnutrición severa y que están en tratamiento activo se les debe ofrecer terapia nutricional de forma inmediata.</p>	<p>Puntuación AGREE II. Rigor metodológico y transparencia la GPC:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dominios (área)</th> <th>Puntuación. Área total (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alcance / Objetivo</td> <td>91,7</td> </tr> <tr> <td>Participación</td> <td>47,2</td> </tr> <tr> <td>Rigor</td> <td>92,7</td> </tr> <tr> <td>Claridad</td> <td>83,3</td> </tr> <tr> <td>Aplicabilidad</td> <td>62,5</td> </tr> <tr> <td>Independencia Editorial</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Evaluación global de la guía</td> <td>83,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>El dominio con la puntuación más baja fue la de participación debido a que los pacientes no participaron en la formulación de las preguntas clínicas. En la independencia editorial, se declara la financiación sin que esta influyera en el contenido o directriz de la guía. Todos los participantes declaran los posibles conflictos de interés</p> <p>Estudios que responden a la pregunta clínica sobre el empleo de SNO. Basados en la revisión sistemática de Baldwin et al publicada en el año 2012, que examinó el efecto del consejo dietético, SNO o ambos en pacientes con cáncer desnutridos o en riesgo de desnutrición. Incluyó 13 (cuasi) ECAs con un total de 1414 pacientes (los estudios incluyen diferentes grados de desnutrición).</p>	Dominios (área)	Puntuación. Área total (%)	Alcance / Objetivo	91,7	Participación	47,2	Rigor	92,7	Claridad	83,3	Aplicabilidad	62,5	Independencia Editorial	100,0	Evaluación global de la guía	83,3%
Dominios (área)	Puntuación. Área total (%)																				
Alcance / Objetivo	91,7																				
Participación	47,2																				
Rigor	92,7																				
Claridad	83,3																				
Aplicabilidad	62,5																				
Independencia Editorial	100,0																				
Evaluación global de la guía	83,3%																				

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Calidad metodológica
		<p>Variables de resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primarias: supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida, rendimiento, finalización/ cumplimiento del tratamiento, complicaciones, estancia hospitalaria. • Secundarias: cambio en el peso, peso corporal, índice de masa corporal, etc. 	<p>Usuarios: Oncólogos clínicos Profesionales involucrados en atención de apoyo a pacientes con cáncer: médicos AP, farmacéuticos, dietistas, enfermeras, nutricionistas, fisioterapeutas</p> <p>Actualización Cada 3 años</p>	<p>Formas de apoyo nutricional: De forma general, la primera opción de apoyo nutricional debería ser el consejo dietético para ayudar al manejo de los síntomas y fomentar la ingesta de comida enriquecida energéticamente y de aquellos fluidos que son tolerados de mejor forma. Una dieta enriquecida con proteínas y reconstituyentes es la vía preferida para mantener o mejorar el estado nutricional.</p> <p>El uso adicional de SNO se aconseja cuando una dieta enriquecida no es efectiva para conseguir los objetivos nutricionales.</p> <p>Estudios que responden a la pregunta clínica sobre el empleo de SNO. Basados en la revisión sistemática de Baldwin et al publicada en el año 2012, que examinó el efecto del consejo dietético, SNO o ambos en pacientes con cáncer desnutridos o en riesgo de desnutrición. Incluyó 13 (cuasi) ECAs con un total de 1414 pacientes (los estudios incluyen diferentes grados de desnutrición).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia: sin diferencias con un RR=1.06 (IC95%: 0,92-1,22 p=0,43, I2=0%). • Calidad de vida: mejoró en la escala QoL y en las escalas de “funcionamiento emocional”, disnea y pérdida de apetito”. Con resultados positivos solo en aquellos estudios en los que los pacientes recibieron 	

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Calidad metodológica
				<p>radioterapia complementaria (solo “in situ”), y con resultados negativos en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia sistémica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal: Las intervenciones se asociaron a con mejoras en el peso corporal (con una diferencia media en el peso de 1,86 kg (IC95%: 0,25-3,47 p=0,02), pero con heterogeneidad estadísticamente significativa. • Ingesta energética: una mayor ingesta energética (p=0,001) en grupos que recibieron terapia nutricional comparados con aquellos que recibieron los cuidados rutinarios, aunque con elevada heterogeneidad. El análisis post-hoc encontró que aquellos estudios que empleaban ambas intervenciones, consejo dietético y SNO presentaban el mayor efecto. <p>Pregunta ¿Es necesario el apoyo nutricional en pacientes con cáncer avanzado?</p> <p>Recomendación Fuerza de la recomendación fuerte, nivel de la evidencia bajo. Consenso. Se recomienda ofrecer e implementar intervenciones nutricionales en pacientes con cáncer avanzado solo después de considerar junto con el paciente tanto el pronóstico de la enfermedad como el beneficio esperado en la calidad de vida y potencialmente la supervivencia, así como la carga asociada con cuidado nutricional.</p>	

Referencia/Objetivos/ Metodología	Características y resultados de los estudios incluidos en cada pregunta de la revisión					Calidad de la evidencia
<p>Enriquez-Fernández, 2019 (26)</p> <p>País: Canadá</p> <p>Objetivos:</p> <p>Identificar las preferencias sensoriales sobre los SNO y comidas enriquecidas en pacientes con cáncer.</p> <p>Metodología/Criterios de inclusión (PICOD*)</p> <p>Búsqueda bibliográfica:</p> <p>Sin límite temporal y hasta septiembre de 2017.</p> <p>Pacientes:</p> <p>Pacientes con cáncer independientemente de la edad, y de la localización, tipo o estadio del tumor.</p> <p>Intervención:</p> <p>SNO y comidas enriquecidas</p> <p>Comparador:</p> <p>Participantes sanos, o sin grupo control.</p> <p>Variables de resultado:</p> <p>Preferencia del gusto, textura, etc. de los suplementos.</p> <p>Diseño de los estudios:</p> <p>ECA's y estudios observacionales.</p>	<p>1) Preferencias sensoriales y/o aceptación de los suplementos en pacientes con cáncer comparado con participantes sanos (control).</p>					<p>Moderada</p>
	<p>Estudio, año</p>	<p>Características Pacientes (cáncer, género, edad (años)).</p>	<p>Características Control</p>	<p>Procedimiento de evaluación</p>	<p>SFP evaluado</p>	<p>Comparación entre grupos</p>
<p>De Wyes, 1977 EE.UU.</p>	<p>n=25</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias metastásicas. • Género: NR • Edad: 57 (25-81) 	<p>n=25</p> <p>Género: NR</p> <p>Edad: NR</p>	<p>Escala de sabor empleando 7 puntos (de muy malo a muy bueno)</p>	<p>5 SNO comerciales (4 basado en leche y uno en un producto semisintético, todos con sabor a vainilla).</p>	<p>Un producto fue clasificado significativamente más bajo por los controles comparado con los pacientes. El rango de la media para cada producto fue más amplio en el grupo control.</p>	
<p>Callagher and Tweedle, 1983 Reino Unido</p>	<p>n=50</p> <p>Diferentes localizaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Género: NR • Edad: NR 	<p>n=50</p> <p>Correspondencia por edad y sexo.</p>	<p>Escala de sabor empleando 7 puntos (de muy malo a muy bueno).</p>	<p>8 SNO comerciales sin sabor, y 2 con sabores alternativos</p>	<p>Con diferencias entre el grupo control y el de pacientes. 3 suplementos recibieron una puntuación mayor en el grupo de pacientes comparado con los controles.</p>	
<p>Brown, 1986 EE.UU.</p>	<p>n= 39</p> <p>Pulmón y mama</p> <ul style="list-style-type: none"> • Género: 19 hombres. • Edad: 56 <p>n= 28 quimioterapia.</p> <p>n= 3 radioterapia</p> <p>n=16 metástasis</p>	<p>n=37</p> <p>Correspondencia por edad y sexo.</p>	<p>Escala modificada a partir de una escala de vino. Evaluando: apariencia, cuerpo, sabor, aroma, dulzor y regusto. A mayor puntuación más elementos agradables.</p>	<p>11 suplementos nutricionales (poliméricos y elementales, con y sin sabor.</p>	<p>Un SNO obtuvo mejor puntuación en mujeres con cáncer en comparación con el grupo control. Sin diferencias para el resto de SNO y entre hombres y el grupo control.</p>	
<p>Rahemtulla, 2005 Reino Unido</p>	<p>n= 60 (iniciales)</p> <p>n= 47 (al finalizar tratamiento).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Género: 35 hombres. • Edad: 64 (23-84) 	<p>Amigos y familiares</p> <p>n=63 (iniciales, 22 hombres)</p> <p>n= 47 (al finalizar tratamiento, más mujeres y de mayor edad).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Escala VAS (10cm, de "definitivamente disgusta (0) a "definitivamente gusta" (10). • Puntuación de las preferencias. 	<p>3 suplementos comerciales, dos lácteos con sabor a fresa (fresca o UHT y uno de zumo sabor a frutos del bosque.</p>	<p>Sin diferencias entre ambos grupos antes o después del tratamiento. Ambos grupos prefirieron los suplementos de leche fresca.</p>	
<p>McGough, 2006 Reino Unido</p>	<p>n= 50 (iniciales)</p> <p>n= 38 (al finalizar tratamiento)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pélvico • Género: 5 hombres • Edad: 61 (34-89). 	<p>Amigos y familiares</p> <p>n= 50 (iniciales, 19 hombres)</p> <p>n= 46 (al finalizar tratamiento, más mujeres y de mayor edad).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Escala de 7 puntos de Likert "definitivamente disgusta (1) a "definitivamente gusta" (7). • Puntuación de las preferencias 	<p>5 Suplementos (3 elementales, 1 polimérico y 1 fórmula de péptidos) en sabores similares (4 limón/lima y 1 (naranja/piña).</p>	<p>Sin diferencias entre grupos. Menor puntuación en la fórmula de péptidos y menos preferido tano en pacientes como en los sujetos sanos.</p>	

Referencia/Objetivos/ Metodología	Características y resultados de los estudios incluidos en cada pregunta de la revisión						Calidad de la evidencia
<p>Estudios incluidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> En total esta revisión sistemática incluyó 19 estudios de los cuales 13 respondieron las preguntas sobre las preferencias de los pacientes. De estos 13, cinco se correspondieron con ECAs, 5 estudios de casos y controles y 3 series de casos. <p>Conflicto de intereses</p> <p>Los autores declaran no tener conflictos de intereses.</p>	<p>Martín, 2008 Canadá</p>	<p>n= 86</p> <ul style="list-style-type: none"> Cualquier tipo Género: NR Edad: NR 	<p>Amigos, familiares y personal del hospital. Batidos n=88 Avena n=57 Salsa de tomate n=64</p>	<p>Puntuación de aroma, sabor, y gusto con una escala hedónica de 7 puntos "definitivamente disgusta (1) a "definitivamente gusta" (7).</p>	<p>Un suplemento de ácidos grasos poliinsaturados n 3 (N-3 PUFA) añadidos en 3 comidas diferentes: avena instantánea, batido de bayas, y salsa de tomate para pasta.</p>	<p>Sin diferencias entre ambos grupos, ni entre diferentes comidas.</p>	
	<p>*Cohen, 2011 Australia</p>	<p>n=21 Cualquier cáncer pediátrico</p> <ul style="list-style-type: none"> Género: 14 hombres Edad: 12,9 (±3,9) 	<p>Pacientes pediátricos ortopédicos o sanos n=38 (16 hombres, ligeramente más jóvenes).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala CAS de 10cm: "No me gusta para nada el sabor" a "me gusta mucho el sabor", Escala de preferencia. Ambas evaluaciones realizadas tanto ciegas como marcadas. 	<p>5 SNO sabor a chocolate: 3 bebidas comerciales (2 UHT y 1 basada en leche fresca) y 2 realizadas en el hospital (1UHT y 1 basada en leche fresca).</p>	<p>Sin diferencias significativas entre los SNO y los grupos de comparación. No obstante, los pacientes dieron una menor puntuación a todos los suplementos comparados con el grupo control. En ambos grupos la puntuación fue mejor para los SNO comerciales sobre los preparados por el hospital. Un elevado número de niños de ambos grupos prefirió los preparos comerciales con leche fresca. El peor valorado fue el suplemento UHT preparado en el hospital, en ambos grupos, especialmente en los controles.</p>	
	<p>Brown, 2012 Reino Unido</p>	<p>n=31</p> <ul style="list-style-type: none"> Torácico Género: 18 hombres Edad: 69 (±9) <p>Diferentes tratamientos paliativos</p>	<p>n=32 (menor porcentaje de hombres) Correspondencia por edad con voluntarios sanos</p>	<p>Escala de 7 puntos de Likert "definitivamente disgusta (1) a "definitivamente gusta" (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> Puntuación de las preferencias 	<p>4 tipos de suplementos: zumo, leche, yogurt, basados en leche semidesnatada en polvo y en diferentes sabores. Los pacientes eligieron el sabor antes de probarlo.</p>	<p>Los pacientes con cáncer puntuaron significativamente más alto la leche semidesnatada en polvo y los controles el yogurt. Mismos resultados para la preferencia: pacientes con cáncer prefirieron la leche semidesnatada en polvo y los controles el yogurt.</p>	
	<p>Baik, 2014 Corea</p>	<p>n= 30 Diferentes tumores sólidos. -Género: 11 hombres -Edad: 59 (±15; 19-89). Tratamiento activo ≤ 6 meses.</p>	<p>n= 30 Correlación por género y edad (un número más pequeño de controles bebían alcohol y fumaban).</p>	<p>Puntuación del color, sabor, viscosidad y gusto empleando una escala de 5 puntos de Likert "muy mal" (1) a "muy bien" (5).</p> <ul style="list-style-type: none"> Puntuación de las preferencias 	<p>3 suplementos basados en cereales en polvo mezclados con leche, todos comparados con suplementos comerciales de proteína de soja (<i>liquid-isolated</i>).</p>	<p>El gusto de los cereales y la viscosidad de los productos de fruta recibieron una puntuación menor en los pacientes comparado con los controles. Sin diferencias en las preferencias generales para los suplementos en ambos grupos. Los pacientes mostraron una preferencia significativa por la fruta y los suplementos comerciales, y sin diferencias de preferencias en el grupo control.</p>	

*Edad pediátrica; SFP: SNO y comidas enriquecidas; NR: no reportado; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; VAS: escala visual analógica; CAS: escala visual coloreada.

Referencia/Objetivos/ Metodología	Características y resultados de los estudios incluidos en cada pregunta de la revisión				Calidad de la evidencia
2) Preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer a lo largo del tiempo					
	Estudio, año	Características de los pacientes	SFP	Comparación	Resultados
	Bolton, 1990 Reino Unido	n=30 Diferentes localizaciones, principalmente SCLC. • Tratamiento activo para todos (o parte del estudio)? • Género: 18 hombres • Edad: NR	6 SNO: 3 con proteína y energéticos y 3 solo energéticos.	Palatabilidad a corto y largo plazo (después de 21 días).	A las 3 semanas de seguimiento, la mayoría de los pacientes consumió los SNO preferidos en la primera visita.
	Bolton, 1992 Reino Unido	n=60 • Distintos pacientes con cáncer avanzado y diferentes tratamientos. • Género: NR • Edad: 59	3 SNO: un producto lácteo y 2 "sintéticos".	Periodo de tiempo que los SNO pueden ser consumidos.	La principal razón para la interrupción del consumo de SNO fueron los aspectos relacionados con el sabor. El tiempo medio de la ingesta de los SNO fue de 60 días.
	Ramentulla, 2005	n=60 n=47 (tras el tratamiento). • Gastrointestinal. 6 semanas quimioterapia • Género: 35 hombres • Edad: 64 (23-84)	3 SNO: basados en leche UTH, zumo de fruta, y en leche fresca.	Cambios en la preferencia del sabor a lo largo de las 6 semanas de quimioterapia.	Sin cambios en las preferencias de sabor tras 6 semanas de tratamiento con quimioterapia.
	McGough, 2006 Reino Unido	n= 50 (iniciales) n= 38 (al finalizar tratamiento) • Pélvico. 5 semanas de radioterapia. • Género: 5 hombres • Edad: 61 (34-89).	5 SNO: 3 elementales, 1 polimérico y uno con fórmula peptídica. Sabores similares en cada SNO.	Cambios en la preferencia tras radioterapia pélvica radical.	Sin cambios en las preferencias tras 6 semanas de tratamiento con radioterapia.
	Gómez-Candela, 2011	n= 31 (SNO en polvo) • Edad: 61,3 (±12) n= 30 (SNO líquido) • Edad: 63,6 (±11,3) • Diferentes cánceres diferentes tratamientos.	2 SNO: polvo hipercalórico con 1,5g de EPA y suplemento líquido hipercalórico.	Preferencias sensoriales de los SNO enriquecidos con EPA a un mes de seguimiento.	El gusto por los SNO fue más elevada al final del tratamiento excepto para 2 sabores (producto en polvo con sabor a vegetales y chocolate).
	Ijpm, 2016 Holanda	n= 21 • Género: 21 hombres • Edad: 32 (27-36). • Cáncer testicular diseminado. • Quimioterapia.	6 SNO: 2 basados en leche con un alto contenido proteico, 2 basados en zumo, y 2 basados en yogurt.	Palatabilidad de los 6 SNO a lo largo del tratamiento.	Sin diferencias en la palatabilidad en 5 de 6 SNO tras la quimioterapia.
SCLC: small cell lung cáncer; EPA:(ácido eicosapentaenoico (ácidos grasos omega 3).					

Referencia/Objetivos/ Metodología	Características y resultados de los estudios incluidos en cada pregunta de la revisión			Calidad de la evidencia																										
3) Influencia de las alteraciones del gusto y el olfato sobre las preferencias de los pacientes con cáncer																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="365 274 546 345">Estudio</th> <th data-bbox="546 274 833 345">Características Pacientes (cáncer, género, edad (años)).</th> <th data-bbox="833 274 1119 345">Método para evaluar la TSA</th> <th data-bbox="1119 274 1590 345">Resultados</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="365 345 546 458">De Wyes, 1977 EE.UU.</td> <td data-bbox="546 345 833 458">n=25 • Neoplasias metastásicas • Género: NR • Edad: 57 (25-81)</td> <td data-bbox="833 345 1119 458">Umbral de reconocimiento del gusto empleando la técnica de Henkin (umbral de reconocimiento de azúcar y urea).</td> <td data-bbox="1119 345 1590 458">Las puntuaciones de preferencia para SFP presentaron correlación estadística con el umbral de la urea pero no para el de azúcar. Las preferencias negativas de los SFP, fueron más frecuentes entre los pacientes con un umbral de la urea baja, en relación con aquellos con un umbral normal.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="365 458 546 572">Callagher and Tweedle, 1983 Reino Unido</td> <td data-bbox="546 458 833 572">n=50 Diferentes localizaciones • Género: NR • Edad: NR</td> <td data-bbox="833 458 1119 572">Umbrales de reconocimiento por un sorbo (urea para el amargo, azúcar para el dulce, cloruro sódico para el salado y ácido hidrocloídrico para el sabor ácido).</td> <td data-bbox="1119 458 1590 572">Los pacientes con cáncer mostraron una sensibilidad más baja a los sabores dulces y mayor a los sabores amargos comparados con los sujetos sanos (correlacionados por edad y sexo).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="365 572 546 723">Brown, 1986 EE.UU.</td> <td data-bbox="546 572 833 723">n= 39 Pulmón y mama • Género: 19 hombres. • Edad: 56 n= 28 quimioterapia. n= 3 radioterapia n=16 metástasis</td> <td data-bbox="833 572 1119 723">Aversiones subjetivas del gusto/comida desde el comienzo del cáncer.</td> <td data-bbox="1119 572 1590 723">11 hombres y 16 mujeres comunicaron de cambios en el sentido del gusto desde el comienzo de la enfermedad, incluía: hipogeusia, aversión a la carne, y excesivo sabor dulce de las comidas.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="365 723 546 824">Baik, 2014 Corea</td> <td data-bbox="546 723 833 824">n= 30 Diferentes tumores sólidos. • Género: 11 hombres • Edad: 59 (±15; 19-89). Tratamiento activo ≤ 6 meses.</td> <td data-bbox="833 723 1119 824">Autoevaluación del cambio del gusto desde el diagnóstico del cáncer.</td> <td data-bbox="1119 723 1590 824">El 40% de los pacientes referenciaron cambios tras el diagnóstico.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="365 824 546 1038">Ijpma, 2016 Holanda</td> <td data-bbox="546 824 833 1038">n= 21 • Género: 21 hombres • Edad: 32 (27-36). • Cáncer testicular diseminado. • Quimioterapia.</td> <td data-bbox="833 824 1119 1038">Umbrales de reconocimiento y de detección del gusto para dulce, salado, ácido y amargo empleando tiras de "gusto" y con barras de "Olfato". La autoevaluación del cambio de sabor desde el inicio de la enfermedad; y presencia de mal sabor , y de forma continuada en la boca.</td> <td data-bbox="1119 824 1590 1038">Comparado con los niveles basales, el umbral del sabor salado se incrementaba tras el tratamiento. Algunos umbrales del sabor y del olor se correlacionaron estadísticamente con el gusto o disgusto por algunos suplementos. El sabor metálico de los suplementos estuvo asociado con menor agrado de los mismos y el sabor metálico de los SNO basados en zumo de manzana se incrementó a lo largo del tratamiento.</td> </tr> </tbody> </table>	Estudio	Características Pacientes (cáncer, género, edad (años)).	Método para evaluar la TSA	Resultados	De Wyes, 1977 EE.UU.	n=25 • Neoplasias metastásicas • Género: NR • Edad: 57 (25-81)	Umbral de reconocimiento del gusto empleando la técnica de Henkin (umbral de reconocimiento de azúcar y urea).	Las puntuaciones de preferencia para SFP presentaron correlación estadística con el umbral de la urea pero no para el de azúcar. Las preferencias negativas de los SFP, fueron más frecuentes entre los pacientes con un umbral de la urea baja, en relación con aquellos con un umbral normal.	Callagher and Tweedle, 1983 Reino Unido	n=50 Diferentes localizaciones • Género: NR • Edad: NR	Umbrales de reconocimiento por un sorbo (urea para el amargo, azúcar para el dulce, cloruro sódico para el salado y ácido hidrocloídrico para el sabor ácido).	Los pacientes con cáncer mostraron una sensibilidad más baja a los sabores dulces y mayor a los sabores amargos comparados con los sujetos sanos (correlacionados por edad y sexo).	Brown, 1986 EE.UU.	n= 39 Pulmón y mama • Género: 19 hombres. • Edad: 56 n= 28 quimioterapia. n= 3 radioterapia n=16 metástasis	Aversiones subjetivas del gusto/comida desde el comienzo del cáncer.	11 hombres y 16 mujeres comunicaron de cambios en el sentido del gusto desde el comienzo de la enfermedad, incluía: hipogeusia, aversión a la carne, y excesivo sabor dulce de las comidas.	Baik, 2014 Corea	n= 30 Diferentes tumores sólidos. • Género: 11 hombres • Edad: 59 (±15; 19-89). Tratamiento activo ≤ 6 meses.	Autoevaluación del cambio del gusto desde el diagnóstico del cáncer.	El 40% de los pacientes referenciaron cambios tras el diagnóstico.	Ijpma, 2016 Holanda	n= 21 • Género: 21 hombres • Edad: 32 (27-36). • Cáncer testicular diseminado. • Quimioterapia.	Umbrales de reconocimiento y de detección del gusto para dulce, salado, ácido y amargo empleando tiras de "gusto" y con barras de "Olfato". La autoevaluación del cambio de sabor desde el inicio de la enfermedad; y presencia de mal sabor , y de forma continuada en la boca.	Comparado con los niveles basales, el umbral del sabor salado se incrementaba tras el tratamiento. Algunos umbrales del sabor y del olor se correlacionaron estadísticamente con el gusto o disgusto por algunos suplementos. El sabor metálico de los suplementos estuvo asociado con menor agrado de los mismos y el sabor metálico de los SNO basados en zumo de manzana se incrementó a lo largo del tratamiento.					
Estudio	Características Pacientes (cáncer, género, edad (años)).	Método para evaluar la TSA	Resultados																											
De Wyes, 1977 EE.UU.	n=25 • Neoplasias metastásicas • Género: NR • Edad: 57 (25-81)	Umbral de reconocimiento del gusto empleando la técnica de Henkin (umbral de reconocimiento de azúcar y urea).	Las puntuaciones de preferencia para SFP presentaron correlación estadística con el umbral de la urea pero no para el de azúcar. Las preferencias negativas de los SFP, fueron más frecuentes entre los pacientes con un umbral de la urea baja, en relación con aquellos con un umbral normal.																											
Callagher and Tweedle, 1983 Reino Unido	n=50 Diferentes localizaciones • Género: NR • Edad: NR	Umbrales de reconocimiento por un sorbo (urea para el amargo, azúcar para el dulce, cloruro sódico para el salado y ácido hidrocloídrico para el sabor ácido).	Los pacientes con cáncer mostraron una sensibilidad más baja a los sabores dulces y mayor a los sabores amargos comparados con los sujetos sanos (correlacionados por edad y sexo).																											
Brown, 1986 EE.UU.	n= 39 Pulmón y mama • Género: 19 hombres. • Edad: 56 n= 28 quimioterapia. n= 3 radioterapia n=16 metástasis	Aversiones subjetivas del gusto/comida desde el comienzo del cáncer.	11 hombres y 16 mujeres comunicaron de cambios en el sentido del gusto desde el comienzo de la enfermedad, incluía: hipogeusia, aversión a la carne, y excesivo sabor dulce de las comidas.																											
Baik, 2014 Corea	n= 30 Diferentes tumores sólidos. • Género: 11 hombres • Edad: 59 (±15; 19-89). Tratamiento activo ≤ 6 meses.	Autoevaluación del cambio del gusto desde el diagnóstico del cáncer.	El 40% de los pacientes referenciaron cambios tras el diagnóstico.																											
Ijpma, 2016 Holanda	n= 21 • Género: 21 hombres • Edad: 32 (27-36). • Cáncer testicular diseminado. • Quimioterapia.	Umbrales de reconocimiento y de detección del gusto para dulce, salado, ácido y amargo empleando tiras de "gusto" y con barras de "Olfato". La autoevaluación del cambio de sabor desde el inicio de la enfermedad; y presencia de mal sabor , y de forma continuada en la boca.	Comparado con los niveles basales, el umbral del sabor salado se incrementaba tras el tratamiento. Algunos umbrales del sabor y del olor se correlacionaron estadísticamente con el gusto o disgusto por algunos suplementos. El sabor metálico de los suplementos estuvo asociado con menor agrado de los mismos y el sabor metálico de los SNO basados en zumo de manzana se incrementó a lo largo del tratamiento.																											
SNO: suplementos nutricionales orales; TSA: alteración del gusto y del olfato.																														

•Calidad de la evidencia de la RS valorada según la herramienta de sesgos AMSTAR 2: **moderada** (anexo D).

Ensayos Clínicos aleatorizados y controlados

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio*
Zietarska, 2017 (23)	<p>Diseño: Ensayo aleatorizado controlado.</p> <p>Objetivos: Determinar si el apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos adultos con precaquexia asintomáticos, influye sobre la toxicidad de la terapia sistémica.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de oncología y radioterapia de Universidad médica de Gdansk (Polonia). No indica el periodo de realización.</p>	<p>Población: Pacientes con cáncer colorrectal histológicamente confirmado en estadio II-IV con precaquexia asintomática (relacionada con el cáncer), con indicación de quimioterapia. Con capacidad de recibir nutrición oral. Ausencia de enfermedades severas (diabetes, insuficiencia renal o hepática...)</p> <p>Intervención: SNO líquido con alto contenido energético (300 kcal) y proteico (18g), además de carbohidratos, lípidos minerales y trazas de elementos y vitaminas. Se administraron 2 dosis al día (125 mL/día) durante 3 meses.</p> <p>Comparación: Grupo control sin SNO.</p> <p>Resultados analizados: Estado nutricional. Estado funcional mediante la escala Karnofsky Calidad de vida. Cumplimiento y tolerancia al SNO. Tiempo de seguimiento: 3 meses</p>	<p>Nº participantes/grupo: (Aleatorizados: 114 pacientes)</p> <p>Incluidos: Grupo SNO: n=47 Grupo control: n=48</p> <p>Intervención grupo experimental: Se administraron 2 dosis al día (125 mL/día) durante 3 meses.</p> <p>Intervención grupo control: Sin apoyo nutricional.</p> <p>Aleatorización: Generada por programa informático.</p> <p>Enmascaramiento: Sin información.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Causas: renuncia al estudio, terminación de la quimioterapia por complicaciones graves o traslado a otro centro Grupo SNO: n= 9, de ellos 6 renunciaron al estudio Grupo control: n=14 (2 pasan a otro centro, 1 renuncia al tratamiento oncológico y 5 al suplemento).</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: Al finalizar el tratamiento (4ª visita = tercer mes de seguimiento). <u>Características generales</u> Al inicio del estudio grupo SNO presentaba mayor cantidad de proteínas, prealbumina y menor IMC respecto grupo control, con diferencias significativas.</p> <p>• Cumplimiento en el grupo SNO del 80%.</p> <p>Diferencias entre la 1ª y 4ª visita (SNO vs. control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estado funcional. Escala Karnofsky (%): 93,24±6,86 vs. 92,00±6,64 (p=0,45). - Calidad de vida: FAACT (puntuación): 76,8±13,2 vs. 74,9±12,8 (p=0,55). - Evaluación subjetiva global (SGA): 5,4 ±0,55 vs. 5,2±0,59 (p=0,05). - NRS (Nutritional Risk Screening): 2,5 ±0,6 vs. 2,6±5,00 (p=0,47). - VAS para apetito: 7,79 ±1,7 vs. 5,9±2,22 cm (p=0,0001). <p>• Albumina (mg/L): SNO vs. control: 39 vs. 36 g/L (p=0,006).</p> <p>• Prealbumina (mg/L): SNO vs. control: 35 vs. 29 mg/L (p=0,001).</p> <p>Efectos adversos: La tolerancia de los SNO fue buena y no se encontraron diferencias en los efectos adversos (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) entre los grupos de comparación.</p>	<p>El apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos precaquexicos adultos no tuvo efectos sobre la toxicidad de la terapia sistémica (quimioterapia). Esta dieta mejoró el estado nutricional en pacientes con cáncer colorrectal y precaquexia asintomática. No se observaron cambios en el estado funcional ni en la calidad de vida a lo largo del estudio. La tolerabilidad del tratamiento con SNO fue buena. Sin diferencias en los efectos adversos.</p> <p>Comentarios: Está dirigido a pacientes con precaquexia asintomática que normalmente está asociada a estados de desnutrición. El 76% de los pacientes en el grupo de intervención presentaron desnutrición moderada-severa con una puntuación ≥ 3 en la escala del NRS. Corto periodo de seguimiento</p> <p>Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.</p> <p>Financiación: Beca de investigación de <i>Nutricia Foundation</i>.</p>	Baja

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio*												
Kong, 2018 (24)	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Examinar los efectos de la suplementación nutricional oral (SNO) estándar preoperatoria en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical.</p> <p>Localización y periodo de realización: Ensayo realizado en Corea. Periodo no indicado. ClinicalTrials.gov (NCT01421680)</p>	<p>Población: Inclusión: pacientes > de 20 años sometidos a gastrectomía con desnutrición moderada o severa, sin quimio y capaz de comer de forma oral El 94 % pacientes con cáncer y desnutrición moderada o severa según la evaluación global subjetiva (PG-SGA), o con un IMC < 18,5. Tratamiento activo: gastrectomía radical. Intervención: SNO: estándar 500mL/d durante 2 semanas antes de la intervención y durante 4 semanas posintervención. Comparación: Grupo control: cuidados estándar. Resultados analizados: Primarios: incidencia de las complicaciones posintervención que presentaron un grado de severidad II o más de la clasificación Clavien-Dindo a los 30 días de la intervención. Secundarios: cambios en el peso corporal, estancia hospitalaria, calidad de vida, mortalidad a los 30 días de la intervención, evaluación bioquímica del estado nutricional y adherencia al tratamiento con SNO.</p>	<p>Nº participantes/grupo: 144 aleatorizados en dos grupos de 72. Análisis sobre 127 pacientes: Grupo SNO: n=65 Grupo control: n=62 Intervención grupo experimental: Los pacientes intervenidos recibieron: Ensure (polvo en bolsitas) <i>Abbot Laboratories, Lake Bluff, IL.</i> mezclado en su comida. Cada sobre: 500 kcal, 18 gr de proteína, 34 gr de carbohidratos, 9 gr de grasas, vitaminas y minerales y no enriquecido con ningún compuesto inmunomodulador. Los SNO se suministraron 2 semanas antes de la intervención, con instrucción de tomar 500kcal de los SNO por día. En aquellos con baja adherencia se les indico la toma de al menos 375 kcal por día en cantidades pequeñas y frecuentes. Se registraba la cantidad de SNO que el paciente había tomado en el domicilio y se revisó cuando el paciente era ingresado en el hospital (1-2 días antes de la intervención).</p>	<p>Características generales No diferencias significativas entre los grupos a nivel de edad, sexo, IMC, tipo operación, comorbilidades, etc. • Tasa de mortalidad: Sin eventos en ningún grupo. Peso corporal: Sin diferencias entra ambos grupos (p=0,462) • Calidad de vida: sin diferencias entre ambos grupos (no aporta datos). • Pérdida de peso: con mejor tendencia a mantener el peso desde la primera visita hasta los 7-8 días posintervención (visita 3) que el grupo con Son vs. control (sin datos estadísticos). Pero sin diferencias en las visitas 1, 4 y 5. Adherencia al tratamiento: elevada en el periodo perioperatorio con una media de ingesta de 446,0±51,3 kcal. Pero disminuyó tras la cirugía, con un 73,8% de los pacientes que no pudieron tolerar la dosis diaria de 250 mL entre el alta y la primera cita a los 21 días de la intervención; y el 50,8% de los pacientes pudieron tomar más de 250 mL posteriormente. Ingesta energética (preoperatoria) Mayor en el grupo SNO vs. control: 1774±519 vs. 1,489±397 (p=0,03) Tomando los resultados del grupo con desnutrición grave (PG-SGA grado C):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SNO</th> <th>control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morbilidad general</td> <td>22,7%</td> <td>57,1%</td> <td>p=0,036</td> </tr> <tr> <td>Morbilidad local</td> <td>9,1%</td> <td>50%</td> <td>p=0,014</td> </tr> </tbody> </table>		SNO	control	p	Morbilidad general	22,7%	57,1%	p=0,036	Morbilidad local	9,1%	50%	p=0,014	<p>La SNO administrados de forma preoperatoria, no reduce la incidencia global de complicaciones en pacientes desnutridos que son sometidos a gastrectomías. Sin embargo, su administración podría disminuir la incidencia, gravedad y duración de las complicaciones tras esta intervención en pacientes con desnutrición grave (PG-SGA grado C). Comentarios El estudio incluyó menos de pacientes de los que se habían diseñado en el método (144/192), tuvieron que parar la inclusión cuando estaban en el 75% de los pacientes requeridos debido a la falta de la retirada del fabricante del SNO de Corea. Corto periodo de seguimiento. Financiación y conflicto de intereses: La investigación fue financiada por Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL. No existe información sobre los conflictos de intereses de los autores.</p>	Baja
	SNO	control	p															
Morbilidad general	22,7%	57,1%	p=0,036															
Morbilidad local	9,1%	50%	p=0,014															

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio*
		<p>Tiempo de seguimiento: 2 semanas antes de la intervención a 4 semanas tras la intervención. Creo que son 6 semanas tiene visitas los días 21 y 35 después de la operación con una semana período de ventana</p>	<p>La cantidad de otras ingestas fue estimada realizando un cálculo de las 3 comidas diarias comunicadas por el paciente.</p> <p>Intervención grupo control: Los pacientes control no recibieron SNO y mantuvieron su dieta ordinaria durante 2 semanas antes de la intervención.</p> <p>Método enmascaramiento: El ensayo fue abierto, pero los investigadores no tuvieron acceso a los datos antes de la aleatorización.</p> <p>Aleatorización independiente Calculo del tamaño de la muestra</p> <p>Pérdidas post aleatorización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=7 del grupo intervenido. • n=10 del grupo control. <p>(se eliminaron del estudio por no realizarse la gastrectomía)</p>	<p>• Incidencia de complicaciones infecciosas relacionadas con la herida y con la acumulación de líquido: Menor en el grupo con SNO vs. control (4,5% vs. 37,5%; p=0,024).</p> <p>- Estancia hospitalaria: sin diferencias entre ambos grupos: SNO vs. control (10,1±5,1 vs. 12,6±9,4; p=0,367).</p> <p>- Tasa de readmisión: Sin diferencias entre ambos grupos: SNO vs. control (4,5% vs. 21,4%; p=0,277).</p> <p>Efectos adversos: Sin efectos de los SNO sobre síntomas como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento y diarrea.</p>		

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio*																																
Zhu, 2019 (25)	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico.</p> <p>Objetivos: Evaluar el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China.</p> <p>Localización y periodo de realización: Ensayo multicéntrico realizado en China y en el que participaron 6 hospitales.</p> <p>Periodo de realización: Junio 2013-agosto 2015 ClinicalTrials.gov (n° ChiCTR-TRC-13003798).</p>	<p>Población: Pacientes de 18-80 años, sin complicaciones tras resección radical de cáncer gastrointestinal; riesgo nutricional moderado-grave (NRS ≥ 3) y escala Karnofsky = 70 (escala de estado funcional en pacientes oncológicos); esperanza de vida > 6 meses; tolerancia a dieta normal o semifluida; función hepática y renal normales; resultados normales de pruebas de sangre periférica y consentimiento informado.</p> <p>Intervención: SNO de fórmula proteica completa (<i>Ensure complete, Abbott Laboratories, Zwolle, The Netherlands</i>). Proteínas (15,9 g/100 g), grasas 14 g/100 g), carbohidratos (57,4g/100 g), vitaminas, minerales, fibra dietética. Dieta por el clínico.</p> <p>Comparación: Dieta por el clínico.</p>	<p>N° participantes/grupo: De 140 participantes, participaron 114 pacientes: Grupo SNO: n=55 Grupo control: n=59</p> <p>Intervención grupo experimental: Enteroprotein <i>Family Enteral Nutrition Powder</i>: 500 kcal/por día en 167 ml en tres comidas (10 am, 3 pm y 8 pm) desde el primer día del alta hasta finalizar el seguimiento (90 días). Además, de una guía dietética y dieta determinada por un clínico. Específicamente, con material sobre la nutrición y los principios de la dieta, además de responder a las dudas de los pacientes.</p> <p>Intervención grupo control: Guía dietética y dieta por el clínico responsable de acuerdo con la enfermedad del paciente.</p> <p>Método enmascaramiento: Solo el evaluador.</p>	<p>General No se observaron diferencias significativas entre los grupos a nivel de edad, sexo, IMC, parámetros bioquímicos, etc.</p> <p>Indicadores antropométricos: Menor reducción en del peso corporal e IMC en aquellos pacientes que recibieron SNO durante 60 y 90 días consecutivos frente al grupo control ($p < 0,05$), pero no a los 30 días.</p> <p>Cambios peso corporal:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Seguimiento (días)</th> <th>Control</th> <th>SNO</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>-0,62\pm0,49</td> <td>0,04\pm0,47</td> <td>0,333</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>-1,01\pm0,59</td> <td>1,34\pm0,53</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>-1,59\pm0,81</td> <td>1,35\pm0,73</td> <td>0,008</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cambios IMC(kg/m²):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Seguimiento (días)</th> <th>Control</th> <th>SNO</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>-0,36\pm0,22</td> <td>0,03\pm0,21</td> <td>0,208</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>-0,43\pm0,22</td> <td>0,49\pm0,21</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>-0,44\pm0,23</td> <td>0,54\pm0,22</td> <td>0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sin embargo, mostró que el tratamiento y el momento de las medidas no presentaron efectos significativos sobre la circunferencia superior del brazo, en la fuerza de agarre o en el pliegue del tríceps ($p > 0,05$).</p>	Seguimiento (días)	Control	SNO	p	30	-0,62 \pm 0,49	0,04 \pm 0,47	0,333	60	-1,01 \pm 0,59	1,34 \pm 0,53	0,003	90	-1,59 \pm 0,81	1,35 \pm 0,73	0,008	Seguimiento (días)	Control	SNO	p	30	-0,36 \pm 0,22	0,03 \pm 0,21	0,208	60	-0,43 \pm 0,22	0,49 \pm 0,21	0,004	90	-0,44 \pm 0,23	0,54 \pm 0,22	0,002	<p>Este estudio indica que los SNO podrían mejorar el peso corporal y el IMC de los pacientes con cáncer gastrointestinal tras tratamiento quirúrgico, aunque no se observen mejorías significativas de la calidad de vida.</p> <p>Comentarios/limitaciones El cumplimiento de los SNO es difícil debido a un único sabor y que el período de consumo es prolongado. Sin embargo, el seguimiento realizado por un clínico responsable que proporcionaba los productos, hacía registros diarios, y que se comunicaba con los pacientes vía telefónica, SMS y otros medios de contacto, mejoró la adherencia al tratamiento. No especifica las pérdidas en cada uno de los grupos</p>	Baja
Seguimiento (días)	Control	SNO	p																																			
30	-0,62 \pm 0,49	0,04 \pm 0,47	0,333																																			
60	-1,01 \pm 0,59	1,34 \pm 0,53	0,003																																			
90	-1,59 \pm 0,81	1,35 \pm 0,73	0,008																																			
Seguimiento (días)	Control	SNO	p																																			
30	-0,36 \pm 0,22	0,03 \pm 0,21	0,208																																			
60	-0,43 \pm 0,22	0,49 \pm 0,21	0,004																																			
90	-0,44 \pm 0,23	0,54 \pm 0,22	0,002																																			

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio*																
		<p>Resultados analizados: Medidas antropométricas, pruebas nutricionales de laboratorio, infecciones y complicaciones. Estado funcional gastrointestinal y escala de calidad de vida (<i>QoL scale (EQ-5D)</i>).</p> <p>Tiempo de seguimiento: A los 30, 60 y 90 días tras el alta.</p>	<p>Pérdidas post aleatorización: Se excluyeron 6 pacientes del estudio durante el seguimiento por bajo cumplimiento y 20 pacientes se perdieron por razones personales.</p> <p>Grupo SNO: 15 pacientes Grupo control: 11 pacientes</p>	<p>Pruebas de laboratorio No se observaron cambios significativos a lo largo del seguimiento en los indicadores de laboratorio relacionados con la nutrición ($p>0,05$).</p> <p>Calidad de vida Sin diferencias significativas entre los grupos y a lo largo del seguimiento.</p> <p>Calidad de vida (escala EQ-5D):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Seguimiento (días)</th> <th>Control</th> <th>SNO</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>3.81±1,73</td> <td>3.71±1,68</td> <td>0,966</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>5.72±1,73</td> <td>6.46±1,69</td> <td>0,759</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>9.76±1,79</td> <td>8.49±1,70</td> <td>0,606</td> </tr> </tbody> </table> <p>Efectos adversos: No se observaron complicaciones ni infecciones en ningún grupo a lo largo del seguimiento.</p>	Seguimiento (días)	Control	SNO	p	30	3.81±1,73	3.71±1,68	0,966	60	5.72±1,73	6.46±1,69	0,759	90	9.76±1,79	8.49±1,70	0,606	<p>Conflicto de interés Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.</p> <p>Financiación El estudio fue apoyado por <i>Abbott Nutrition</i>, que no participo en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis y la redacción.</p>	
Seguimiento (días)	Control	SNO	p																			
30	3.81±1,73	3.71±1,68	0,966																			
60	5.72±1,73	6.46±1,69	0,759																			
90	9.76±1,79	8.49±1,70	0,606																			

*Valorada a través de los perfiles de evidencia GRADE.

Anexo C. Perfiles de evidencia GRADE

ECAs de efectividad y seguridad de SNO vs. cuidado estándar en pacientes con cáncer en tratamiento activo y desnutrición moderada-grave

Nº estudios/ Nº pacientes	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Importancia
Mortalidad por todas las causas							
1 ECA Kong et al (N=127 pacientes)	Serio ¹	No es serio	NA	No serio	Serio ²	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Morbilidad general y local							
2 ECAs Kong et al Zhu et al (N=241 pacientes)	Serio ^{1,3}	No es serio	No es serio	No serio	No serio	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Estado nutricional							
2 ECAs Zietarska Zhu et al (N=209 pacientes)	Serio ^{3,4}	Serio ⁴	Serio	No es serio	No es serio	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Peso corporal							
2 ECAs Kong et al Zhu et al (N=241 pacientes)	Serio ¹	No es serio	No es serio	No es serio	No serio	⊕⊕○○ BAJA	NO IMPORTANTE
Ingesta energética							
1 ECA Kong et al (127 pacientes)	Serio ¹	No es serio	NA	No es serio	Serio ²	⊕⊕○○ BAJA	NO IMPORTANTE
Calidad de vida							

Nº estudios/ Nº pacientes	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Importancia
3 ECAs Zietarska et al Kong et al Zhu et al (N=336 pacientes)	Serio ^{1,3,4}	Serio ⁴	No es serio	No es serio	No es serio	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Estancia hospitalaria/Tasa readmisión							
1 ECA Kong et al (N=127 pacientes)	Serio ¹	Serio	NA	No es serio	Serio ²	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Eventos Adversos							
3 ECAs Zietarska et al Kong et al Zhu et al (N=336 pacientes)	Serio ^{1,3,4}	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
Aceptabilidad							
3 ECAs Zietarska et al Kong et al Zhu et al (N=336 pacientes)	Serio ^{1,3,4}	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	⊕⊕OO BAJA	NO IMPORTANTE

NA: No aplica

¹ Se incluyeron menos pacientes de los planeados en el protocolo.

² El riesgo de publicación por los resultados de un único ECA.

³ Un ECA ausencia de cegamiento.

⁴ En un ECA el 24% pacientes con desnutrición no moderada-grave; escala de vida medida a través de diferentes escalas.

Anexo D. Valoración de sesgos de los estudios incluidos

- Puntuación de la herramienta AGREE II, para valoración del rigor metodológico y transparencia de las GPC (21)

Guía ESPEN, 2017 (2)	Evaluador 1	Evaluador 2	Total	Min	Max	Punt. Stand. Área
Dominio 1 Alcance / Objetivo						
Criterio 1-Objetivos generales	7	7	14			
Criterio 2-Aspectos clínicos (preguntas)	6	6	12			
Criterio 3-Población definida (pacientes)	6	7	13			
Total	19	20	39	6	42	91,7%
Dominio 2 Participación						
Criterio 4-Multidisciplinar	6	4	10			
Criterio 5-Punto de vista de la población diana (pacientes)	1	1	2			
Criterio 6-Usuarios diana (profesionales) definidos	5	6	11			
Total	12	11	23	6	42	47,2%
Dominio 3 Rigor						
Criterio 7-Búsqueda de la evidencia	6	6	12			
Criterio 8-Criterios selección evidencia	7	7	14			
Criterio 9-Fortalezas y limitaciones	6	6	12			
Criterio 10-Método formulación recomendaciones	7	7	14			
Criterio 11-Beneficios en salud/efectos secundarios/ riesgos	6	7	13			
Criterio 12-Relación evidencia>recomendaciones	6	7	13			
Criterio 13-Revisión externa	7	7	14			

Guía ESPEN, 2017 (2)	Evaluador 1	Evaluador 2	Total	Min	Max	Punt. Stand. Área
Criterio 14-Procedimiento actualización	7	6	13			
Total	52	53	105	16	112	92,7%
Dominio 4 Claridad						
Criterio 15-Recomendaciones específicas, no ambiguas	6	5	11			
Criterio 16-Distintas opciones manejo presentadas	5	7	12			
Criterio 17-Recomendaciones clave identificables	6	7	13			
Total	17	19	36	6	42	83,3%
Dominio 5 Aplicabilidad						
Criterio 18-Barreras organizativas discutidas	6	5	11			
Criterio 19-Herramientas apoyo aplicación guía	1	1	2			
Criterio 20-Implicaciones sobre recursos	5	6	11			
Criterio 21-Criterios clave monitorización (indicadores)	7	7	14			
Total	19	19	38	8	56	62,5%
Dominio 6 Independencia Editorial						
Criterio 22-Independencia editorial	7	7	14			
Criterio 23-Registro conflictos de intereses	7	7	14			
Total	14	14	28	4	28	100,0%
Evaluación global de la guía						
Puntuación	6	6	12	2	14	83,3%
¿Recomendaría esta guía para su uso?	Sí	Sí, con modificaciones				
Total evaluación	133	136				

Herramienta AMSTAR 2 para valoración del riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas (45)

Revisión sistemática de Enríquez-Fernández et al (26).

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Para sí	OPCIONAL	
<input checked="" type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Intervención		
<input checked="" type="checkbox"/> Comparación		
<input checked="" type="checkbox"/> Resultado (Outcome)		
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?		
Sí Parcial	SÍ	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input checked="" type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y	
<input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> SÍ <input checked="" type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input checked="" type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor		
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input checked="" type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL <input type="checkbox"/> NO

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones	<input checked="" type="checkbox"/> Población en detalle	<input checked="" type="checkbox"/> SÍ
<input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio	<input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL
<input checked="" type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	<input type="checkbox"/> NO
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados	<input checked="" type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input checked="" type="checkbox"/> Diseños de investigación		
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> SÍ
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	<input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	<input checked="" type="checkbox"/> NO
		<input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> SÍ
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	<input type="checkbox"/> SÍ PARCIAL
<input type="checkbox"/> Sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	<input checked="" type="checkbox"/> NO
		<input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
Para sí		
<input checked="" type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión		<input checked="" type="checkbox"/> SÍ
Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		<input type="checkbox"/> NO

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	<input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad	

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	<input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis
<input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	
<input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	<input type="checkbox"/> NO
	<input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	<input type="checkbox"/> NO

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input checked="" type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión. | <input type="checkbox"/> NO |

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación | <input type="checkbox"/> Sí |
| | <input type="checkbox"/> NO |
| | <input checked="" type="checkbox"/> No Meta-análisis |

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses. | <input type="checkbox"/> NO |

Evaluación global: Calidad Moderada.

No se realizaron los siguientes ítems considerados crítico: no se realiza metanálisis ni valoración de los sesgos de los estudios incluidos.

Fuente: Shea et al, 2017 (45).

- Valoración del riesgo de sesgo de ECAs mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (RoB 2) (42)

Ensayo controlado aleatorizado	Zietarska, 2017 (23)	Objetivo	Determinar si el apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos adultos con preacaquemia asintomáticos, influye sobre la toxicidad de la terapia sistémica.		
Grupo Experimental	SNO	Comparador	Cuidado estándar	Fuente	Artículo publicado.
VARIABLES DE RESULTADO	Estado nutricional (evaluación subjetiva global, SGA), estado funcional mediante la escala Karnofsky, calidad de vida, cumplimiento y tolerancia al SNO.				
Dominio	Preguntas		Respuesta	Comentarios	
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		S	No se conoce la ocultación.	
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		PS		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		N	Presentan diferencias en determinaciones como albumina, prealbumina e IMC.	
	Valoración de riesgo de sesgo		Con precaución		
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?		PS		
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?		S		
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?		N		
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?		NA		
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?		NA		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?		PS		

Ensayo controlado aleatorizado	Zietarska, 2017 (23)	Objetivo	Determinar si el apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos adultos con precaquexia asintomáticos, influye sobre la toxicidad de la terapia sistémica.	
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?		NA	
	Valoración de riesgo de sesgo		Bajo	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?		S	
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?		NA	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado (<i>true value of the outcome</i>): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos. Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?		NA	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?		NA	
	Valoración del riesgo de sesgo		Bajo	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?		PN	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		PN	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		N	
	4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?		NA	

Ensayo controlado aleatorizado	Zietarska, 2017 (23)	Objetivo	Determinar si el apoyo nutricional con SNO con alto contenido proteico en pacientes oncológicos adultos con precaquexia asintomáticos, influye sobre la toxicidad de la terapia sistémica.	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	NA		
	Valoración del riesgo de sesgos	Bajo		
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	PS		
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	PS		
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	PN		
	Valoración del riesgo de sesgos	Con algunas precauciones		
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo	Con algunas precauciones	Entre las limitaciones de este ECA está la pérdida de pacientes que puede sesgar los datos de alguna de las variables de resultado y el pequeño tamaño muestral. Además, existen diferencias significativas entre los valores basales de los grupos en determinaciones importantes.	

S: sí; PS: posiblemente sí; N: no; PN; probablemente no; NA: no aplica.

Ensayo controlado aleatorizado	Kong, 2018 (24)	Objetivo	Examinar los efectos de los SNO estándar en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical		
Grupo Experimental	SNO	Comparador	Cuidado estándar	Fuente	Artículo publicado.
Variables de resultado	Disminución de complicaciones, calidad de vida, tasa de mortalidad, estancia hospitalaria, peso corporal, pérdida de peso, efectos adversos.				
Dominio	Preguntas		Respuesta	Comentarios	
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		S	Los paciente fueron aleatorizados a uno u otro grupo de acuerdo a una secuencia de aleatorización realizada por un centro independiente de datos.	
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		PS		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		PN	Sin diferencias importantes	
	Valoración de riesgo de sesgo		Bajo		
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?		S	Los pacientes e investigadores eran conocedores de las intervenciones.	
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?		S		
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?		N		
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?		NA		
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?		NA		

Ensayo controlado aleatorizado	Kong, 2018 (24)	Objetivo	Examinar los efectos de los SNO estándar en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?		PS	La exclusión de pacientes después de la aleatorización disminuyó el número de pacientes, este descenso del tamaño muestral pudo repercutir en la significancia estadística.
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?		NA	
	Valoración de riesgo de sesgo		Bajo	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?		N	
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?		PN	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?		PS	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?		PS	
	Valoración del riesgo de sesgo		Alto	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?		PN	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		PN	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		N	

Ensayo controlado aleatorizado	Kong, 2018 (24)	Objetivo	Examinar los efectos de los SNO estándar en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.4 Si S/PS/Ni para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?	NA		
	4.5. Si S/PS/Ni para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	NA		
	Valoración del riesgo de sesgos	Con algunas precauciones		
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	PS		
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	PN		
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	PN		
	Valoración del riesgo de sesgos	Con algunas precauciones		

Ensayo controlado aleatorizado	Kong, 2018 (24)	Objetivo	Examinar los efectos de los SNO estándar en los resultados postoperatorios a corto plazo en pacientes con cáncer gástrico desnutridos a los que se les realiza gastrectomía radical		
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo		Con algunas precauciones	El estudio incluyó menos pacientes de los que se habían diseñado en el método, tuvieron que parar la inclusión cuando estaban en el 75% de los pacientes requeridos debido a la retirada del fabricante del SNO de Corea.	

Ensayo controlado aleatorizado	Zhu, 2019 (25)	Objetivo	Evaluar el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China.		
Grupo Experimental	SNO	Comparador	Dieta establecida por el clínico.	Fuente	Artículo publicado.
VARIABLES DE RESULTADO	Medidas antropométricas, pruebas nutricionales de laboratorio, infecciones y complicaciones. Estado funcional gastrointestinal y escala de calidad de vida (<i>QoL scale (EQ-5D)</i>).				
Dominio	Preguntas		Respuesta	Comentarios	
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?		S		
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?		S		
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?		N	Las características basales no difirieron entre ambos grupos de comparación.	
	Valoración de riesgo de sesgo		Bajo		
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?		S		
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?		S		

Ensayo controlado aleatorizado	Zhu, 2019 (25)	Objetivo	Evaluar el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China.	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?		PN	
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?		PS	
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?		PN	
	2.6. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?		PN	
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?		PS	
		Valoración de riesgo de sesgo		Con algunas precauciones
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?		N	No especifica las pérdidas en cada uno de los grupos. Solo señala que, de los 140 pacientes aleatorizados se retiraron 6 pacientes por pobre cumplimiento y 20 se perdieron por motivos personales.

Ensayo controlado aleatorizado	Zhu, 2019 (25)	Objetivo	Evaluar el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China.	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	PN		
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿podrían las pérdidas estar asociadas al valor real*? *Valor real del resultado (<i>true value of the outcome</i>): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos. Si N/PN to 3.2: ¿Podrían las pérdidas en los resultados depender de su valor real?	PN		
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que la pérdida sobre el resultado dependa de su valor real?	NA		
	Valoración del riesgo de sesgo	Bajo		
	4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	N	
4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?		N		
4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?		N	Fue un ensayo abierto en el que los pacientes conocían su grupo asignado, pero los evaluadores fueron ciegos en el proceso de evaluación de resultados.	
4.4 Si S/PS/NI para 4.3 ¿El conocimiento de la intervención recibida podría influir en la evaluación de los resultados?		NA		

Ensayo controlado aleatorizado	Zhu, 2019 (25)	Objetivo	Evaluar el efecto de la SNO sobre el estado nutricional y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer gastrointestinal dados de alta tras tratamiento quirúrgico en China.	
4) Sesgos en la medida de los resultados	4.5. Si S/PS/NI para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones) de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.		NA	
	Valoración del riesgo de sesgos		Bajo	
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?		S	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?		PN	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?		PN	
	Valoración del riesgo de sesgos		Bajo	
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo		Algunas precauciones	El seguimiento realizado por un clínico responsable que proporcionaba los productos, hacía registros diarios, y que se comunicaba con los pacientes vía telefónica, SMS y otros medios de contacto, mejoró la adherencia al tratamiento.

Anexo E. Adaptación del formulario de la HTAi dirigido a pacientes y/o familiares o cuidadores para la inclusión de su experiencia y perspectiva.

Formulario dirigido a pacientes y/o familiares o cuidadores para la inclusión de su perspectiva y sus comentarios al informe “Nutrición enteral domiciliaria oral en pacientes con cáncer y en tratamiento activo y con desnutrición moderada-grave”

Fecha:.....

Instrucciones para rellenar el formulario

En el presente formulario, el término “**paciente**” se refiere a cualquier persona que tenga o haya tenido cáncer y que haya recibido tratamiento quirúrgico, quimioterapia y/o radioterapia, y que haya tomado suplementos nutricionales orales. El término “**persona cuidadora**” hace referencia a una persona que realiza cuidados a los pacientes, sea familiar o no

Para contestar a este formulario le pedimos que lea atentamente las preguntas y conteste de la forma más concreta posible desde su perspectiva personal, ya sea como paciente, familiar o persona cuidadora. Si desea realizar algún comentario o aclaración, podrá indicarlo en el apartado correspondiente.

La primera parte del formulario presenta unas preguntas de carácter general para conocer su experiencia personal y otras relacionadas con el informe. Posteriormente, se muestra un apartado que resume la información de los estudios revisados e incluidos en el informe sobre las preferencias sensoriales (gusto, olfato, consistencia ...) de los pacientes. En este apartado se le realizarán una serie de preguntas relacionadas con los resultados de estos estudios para conocer su opinión al respecto.

Si tiene cualquier duda relacionada con el formulario o su cumplimentación, no dude en ponerse en contacto con la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t (ACIS)** Avalia_t.Acis@sergas.es o en el teléfono: **881 548 610**

¡Muchas gracias por su participación!

Información de la perspectiva del paciente y familiares o cuidadores sobre el empleo de los suplementos orales en pacientes con cáncer

Por favor, le agradeceríamos que nos conteste a las siguientes preguntas relacionadas con la enfermedad y los suplementos orales que ha tomado

¿Es usted? Paciente Familiar/persona cuidadora

- ¿Qué tipo de cáncer le fue diagnosticado?:
- ¿Qué tipo de tratamiento recibe / recibía cuando le pautaron los suplementos?
- ¿Cómo valoraría su estado o el del paciente (si es cuidador) antes de la toma de suplementos?
- ¿Recibió usted algún tipo de consejo dietético/nutricional?
- ¿Qué tipo de suplementos se indicaron? (incluir sabor, textura, composición, etc.)
- ¿Cuántos suplementos toma/tomaba al día?
- ¿Durante cuánto tiempo tiene/tuvo que consumir los suplementos?
- ¿Cuál fue el motivo principal para la toma de suplementos?
- ¿Fueron los suplementos bien aceptados y tolerados por el paciente?
- ¿Considera que el consumo de suplementos fue beneficioso?
- ¿Considera que podría haber otras alternativas a los suplementos nutricionales? ¿Cuáles podrían ser las ventajas y desventajas de las alternativas?
- ¿Cuál es su valoración general de los suplementos nutricionales?

Información sobre el informe en general

En el informe se recogen una serie de variables de resultado para conocer la efectividad y seguridad de los suplementos nutricionales. Estas variables incluyen mortalidad, características de la enfermedad, estado nutricional, peso corporal, ingesta energética, calidad de vida, aceptación y preferencias sensoriales de los pacientes.

- Desde su punto de vista, ¿qué variables de resultado considera que son más importantes desde el punto de vista de los pacientes? Ordene según importancia (siendo 1 la más importante)
- ¿Echa en falta alguna variable no recogida en el informe?
- ¿Está en desacuerdo con alguna información contenida en el informe?
Sí
No
No lo sé
Comentarios:
- ¿Considera que la información contenida en el informe es relevante para las personas afectadas por esta enfermedad y su tratamiento?
Sí
No
No lo sé
Comentarios:
- Según su opinión, ¿considera que falta algún contenido o aspecto relevante para los pacientes que no se ha tenido en cuenta en el informe o en los estudios incluidos?
Sí
No
No lo sé
Comentarios:

Información adicional

Por favor, incluya cualquier información adicional que considere relevante y que no haya sido recogida en las preguntas anteriores.

Aspectos/mensajes clave

Por favor, indique a modo de resumen, el/los aspecto/s clave que desee recalcar en relación a sus respuestas a este cuestionario, puede enumerarlo/s a continuación.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Formulario perspectiva de los pacientes Revisión de la evidencia del informe

Aceptación de los suplementos nutricionales orales en los pacientes con cáncer y en tratamiento activo.

Los tres estudios incluidos en el informe indicaron una buena aceptación por parte de los pacientes, aunque con diferencias en el porcentaje de cumplimiento dependiendo del periodo en el que se pautaran (antes y después del tratamiento). Un estudio refiere un 100% de cumplimiento debido a que se realizó un elevado seguimiento clínico de los pacientes (teléfono, SMS, consulta).

Estos resultados sugieren que el momento en el que se pautan y el seguimiento pueden modificar la aceptación de los suplementos.

¿Qué opina de los resultados de estos estudios? Según su experiencia, ¿cree que esto es así?

Sí

No (por favor, explique porque no está de acuerdo).

Comentarios

Preferencias sensoriales en pacientes con cáncer y en tratamiento activo que reciben suplementos nutricionales orales

En el informe se muestra la información localizada sobre las preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer y en tratamiento activo en relación a los suplementos orales que recoge un estudio del año 2019 y de alta calidad metodológica (revisión sistemática). Esta revisión, que incluye 19 estudios con un total de 1280 pacientes (867 con cáncer y 413 control), analizó las preferencias sensoriales de los pacientes, así como el cambio de las mismas a lo largo del tiempo y como las alteraciones del gusto y del olfato que se producen en estos pacientes debidos principalmente al tratamiento que reciben contra el cáncer.

A continuación, le realizaremos una serie de preguntas sobre el resumen de los resultados de estos estudios, y le agradeceríamos que nos conteste si está de acuerdo o no, y el motivo de desacuerdo. También puede indicar en el apartado de comentarios cualquier cuestión que considere de interés.

1. Preferencias sensoriales (sabor, olor, consistencia, etc.) y la aceptación de los suplementos por parte de los pacientes

Nueve estudios (367 pacientes y 514 personas sanas), evaluaron las preferencias de sabor de los suplementos nutricionales, entre los que estaban suplementos son sabor a chocolate, vainilla, fresa, basados en productos lácteos, como leche UHT o fresca, yogures o basados en zumos de frutas (naranja, piña, lima/limón) o tipo salsa de tomate para añadir a comidas como pasta. Los participantes puntuaban de mayor a menor sus preferencias. De forma general, estos estudios sugieren que las preferencias de sabor de los suplementos por los pacientes con cáncer pueden ser diferentes a los de los participantes sanos. Os suplementos basados en leche fresca son preferidos por los pacientes en comparación con otro tipo de suplementos.

Teniendo en cuenta la anterior, parece que es relevante tener en cuenta las preferencias sensoriales de los pacientes en la elección del tipo de suplemento.

Según su experiencia, ¿cree que esto es así?

Sí

No (por favor, explique porque no está de acuerdo).

Comentarios

2. Preferencias sensoriales de los pacientes con cáncer a lo largo del tiempo

En los pacientes con cáncer y en tratamiento, o tras finalizarlo, el sentido del gusto puede alterarse, afectando tanto a los alimentos de consumo diario como a los suplementos nutricionales. El sabor que se toleraba bien antes de tratamiento, puede no serlo a largo plazo. En 5 estudios con un total de 258 pacientes tratados con diferentes tratamientos (quimioterapia, radioterapia o combinada) y que tomaban suplementos orales (basados en productos lácteos, como leche UHT o fresca, yogures o basados en zumos de frutas), se les preguntó a los pacientes si su sentido del gusto se vio afectado a lo largo del tratamiento.

La mayoría no informó de ningún efecto sobre su preferencia en los suplementos y solo en uno de los estudios se indicó que los pacientes preferían los suplementos en polvo (menos para el sabor a chocolate y vegetales). Algunos pacientes indicaron que se cansaron del sabor a lo largo del tratamiento y terminaron por dejar de consumir los suplementos nutricionales.

Estos resultados sugieren la importancia de monitorizar los cambios que se producen en las preferencias y adaptar los suplementos a lo largo del tiempo.

Según su experiencia, ¿cree que esto es así?

Sí

No (por favor, explique porque no está de acuerdo)

Comentarios

3. Las alteraciones del gusto y del olfato pueden afectar a las preferencias sensoriales de los pacientes

Cinco estudios con un total de 165 pacientes, evaluaron la alteración del gusto y del olfato en relación con la aceptación de los suplementos nutricionales. Cerca el 40% de los pacientes de un estudio comunicó alteraciones del gusto y del olfato. Un estudio evaluó si los suplementos eran igual de agradables antes y después del tratamiento y no encontraron diferencias, pero otros dos estudios informaron que tanto el sentido del gusto como del olfato influían en esta cualidad de los suplementos. Entre los efectos que comunicaron los pacientes tras el tratamiento, algunos sintieron una mayor sensibilidad a los sabores amargos, otros rechazaban la carne o también las comidas les parecían muy dulces o muy saladas, o incluso las comidas dejaban de tener sabor. En algunos casos un sabor metálico estuvo asociado a un menor agrado de estos suplementos.

Nuevamente estos resultados inciden en la necesidad de adaptar los suplementos a las preferencias de los pacientes, teniendo en cuenta los cambios que pueden producirse tras los tratamientos

Según su experiencia, ¿cree que esto es así?

Sí

No (por favor, explique porque no está de acuerdo)

Comentarios

Anexo F. Artículos excluidos

Cita	Principal motivo de exclusión
Adultos	
Búsqueda junio 2019	
1. Alhambra Exposito MR, Herrera-Martinez AD, Manzano Garcia G, Espinosa Calvo M, Bueno Serrano CM, Galvez Moreno MA. Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer. <i>Nutr Hosp.</i> 2018 Jun 5;35(3):505-10. PubMed PMID: 29974754.	Emplean SNO y sonda. No analizan los resultados por subgrupos en función del grado de desnutrición.
2. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: A review of the literature. <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.</i> 2013 November;71(11):1853-60. PubMed PMID: 52669487.	Revisión sistemática con búsqueda hasta el 2012 (anterior a la guía ESPEN) No es específica de SNO.
3. Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. <i>Proc Nutr Soc.</i> 2015 Nov;74(4):397-404. PubMed PMID: 26087760.	Estudio basado en la revisión sistemática de los autores del año 2012 (con búsqueda hasta 2010: anterior a la guía ESPEN).
4. Barbosa L, Abreu H, Fortes R, Toscano B, Ceniccola G, Junior J. Influence of immunonutrition in the surgical cancer patient regarding albumin levels and antropometry. <i>Clinical nutrition [Internet].</i> 2013; 32:[S158 p.]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01073905/full .	Comunicación a congreso.
5. Billson HA, Holland C, Curwell J, Davey VL, Kinsey L, Lawton LJ, et al. Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2013 (9):24. PubMed PMID: WOS:000325129900021.	Revisión sistemática que solo incluye un ECA del 2009.
6. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. <i>Nutrients.</i> 2015 Jan 5;7(1):265-76. PubMed PMID: 25569622.	Revisión sistemática con diferentes intervenciones nutricionales. Los estudios con SNO son anteriores al 2013.

<p>7. Bozzetti F. Nutritional interventions in elderly gastrointestinal cancer patients: the evidence from randomized controlled trials. <i>Support Care Cancer</i>. 2019 Mar;27(3):721-7. PubMed PMID: 30413927.</p>	<p>Revisión sistemática con diferentes intervenciones nutricionales. Solo un estudio posterior al 2013 (de consejo nutricional).</p>
<p>8. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. <i>Surg Infect (Larchmt)</i>. 2018 Jan;19(1):1-10. PubMed PMID: 29049000.</p>	<p>Revisión sistemática con búsqueda de la literatura hasta 2016 y solo un estudio posterior a 2013 (Gillis et al 2016, que incluye pacientes con malnutrición moderada-grave, pero no analiza los resultados en función del grado de desnutrición).</p>
<p>9. Burden S, Billson H, Lal S, Owen K, Muneer A. Perioperative nutrition for the treatment of bladder cancer by radical cystectomy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]</i>. 2019; (5). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010127.pub2.</p>	<p>Revisión con búsqueda hasta el 2019 pero con solo 3 estudios posteriores a 2013 que no se ajustan al tema:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deibert, 2016. No indica el estado nutricional de los pacientes. 2. Hamilton-Reeves, 2016. No indica el estado nutricional de los pacientes. 3. Ritch, 2019. Compara 2 tipos de SNO: Ensure® vs. otro SNO con multivitaminas y multiminerales.
<p>10. Cailla R. In patients with abdominopelvic cancers, is there an association between perioperative nutritional status and subsequent health and recovery progression? A systematic literature review of nutritional assessment and intervention efficacy. 2016.</p>	<p>Revisión sistemática en marcha (PROSPERO).</p>
<p>11. Cambor-Alvarez M, Ocon-Breton MJ, Luengo-Perez LM, Viruzuela JA, Sendros-Marono MJ, Cervera-Peris M, et al. [Nutritional support and parenteral nutrition in the oncological patient: an expert group consensus report]. <i>Nutr Hosp</i>. 2018 Jan 10;35(1):224-33. PubMed PMID: 29565172.</p>	<p>Consenso de expertos que incluye también nutrición parenteral.</p>
<p>12. Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. <i>Radiother Oncol</i>. 2018 Jan;126(1):81-8. PubMed PMID: 29111172.</p>	<p>Ensayo paralelo que aunque incluye pacientes con desnutrición moderada-grave, no analiza los resultados por subgrupos en función del grado de desnutrición.</p>

<p>13. Challine A, Rives-Langes C, Danoussou D, Katsahian S, Ait Boudaoud A, Gaujoux S, et al. Impact of Oral Immunonutrition on Postoperative Morbidity in Digestive Oncologic Surgery: A Nation-Wide Cohort Study. <i>Ann Surg.</i> 2019 Mar 26. PubMed PMID: 30946082.</p>	<p>No se indica los diferentes grados de desnutrición.</p>
<p>14. Chen L, Chen Y, Wang X, Li H, Zhang H, Gong J, et al. Efficacy and safety of oral branched-chain amino acid supplementation in patients undergoing interventions for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. <i>Nutr J.</i> 2015 Jul 9;14:67. PubMed PMID: 26155840.</p>	<p>No se indica el estado nutricional de los pacientes.</p>
<p>15. Choi WJ, Kim J. Nutritional Care of Gastric Cancer Patients with Clinical Outcomes and Complications: A Review. <i>Clin Nutr Res.</i> 2016 Apr;5(2):65-78. PubMed PMID: 27152296.</p>	<p>No indica de forma clara el estado nutricional de los pacientes. Tres estudios posteriores a 2013 que no emplean SNO, sino alimentación oral temprana:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hong, 2014 2. Jeong, 2014 3. Sierzega, 2015
<p>16. Cox S, Powell C, Carter B, Hurt C, Mukherjee S, Crosby TD. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1. <i>Br J Cancer.</i> 2016 Jul 12;115(2):172-7. PubMed PMID: 27328311.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECA no diseñado para este análisis. Toman los datos de supervivencia de un ECA cuyo objetivo era evaluar el tratamiento de la radioterapia con y sin el fármaco: cetuximab en pacientes con cáncer esofágico. <p>A partir de los datos de este ECA, hacen un análisis de supervivencia asociado a la intervención nutricional recibida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solo el 9% con desnutrición (NRI 83,5-97,5) moderada y el 2% con desnutrición grave (NRI<83,5). • Analisis estadísticos calculados en función de riesgo nutricional: -NRI≥100: sin riesgo NRI<100: con riesgo (incluye todos los grados).
<p>17. Della Valle S, Colatruglio S, La Vela V, Tagliabue E, Mariani L, Gavazzi C. Nutritional intervention in head and neck cancer patients during chemo-radiotherapy. <i>Nutrition.</i> 2018 Jul - Aug;51-52:95-7. PubMed PMID: 29625408.</p>	<p>Emplean nutrición enteral a través de gastrostomía.</p>

<p>18. Dobrila-Dintinjana R, Trivanovic D, Zelic M, Radic M, Dintinjana M, Petranovic D, et al. Nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy: does it work? <i>Hepatogastroenterology</i>. 2013 May;60(123):475-80. PubMed PMID: 23108082.</p>	<p>El apoyo nutricional en el grupo intervenido incluye además de SNO con Ensure®, la administración de Megostat®, que es un fármaco para el tratamiento del síndrome de caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada.</p>
<p>19. Fietkau R. Influence of nutrition in radiotherapy and chemoradiotherapy. <i>Onkologie</i>. 2016 Apr;22(4):268-74. PubMed PMID: WOS:000374972600007.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>20. Gara-Rucinska M, Lehmann-Kalata AP, Lysenko L. Nutritional problems in head and neck cancer patients. <i>Dental and Medical Problems</i>. 2016 July-September;53(3):401-7. PubMed PMID: 612600742.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>21. Genton L. [Oral dietary supplements and home enteral nutrition in oncology]. <i>Rev Med Suisse</i>. 2016 Jan 27;12(503):198-9. PubMed PMID: 26939180.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>22. Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. <i>Langenbecks Arch Surg</i>. 2017 Mar;402(2):203-11. PubMed PMID: 27807617.</p>	<p>Pacientes no desnutridos.</p>
<p>23. Henson C, Burden S, Davidson S, Lal S. A systematic review and meta-analysis of nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. <i>Clin Nutr [Internet]</i>. 2013; 32:[S52- pp.]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01053119/full.</p>	<p>Comunicación a congreso.</p>
<p>24. Hertlein L, Zeder-Goss C, Furst S, Bayer D, Trillsch F, Czogalla B, et al. Peri-operative oral immunonutrition in malnourished ovarian cancer patients assessed by the nutritional risk screening. <i>Arch Gynecol Obstet</i>. 2018 Jun;297(6):1533-8. PubMed PMID: 29623417.</p>	<p>Serie de casos comparada.</p>

<p>25. Jiang W, Ding HP, Li WW, Ling YQ, Hu CS, Shen CY. Benefits of Oral Nutritional Supplements in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer during Concurrent Chemoradiotherapy: An Exploratory Prospective Randomized Trial. Nutrition and Cancer-an International Journal. 2018 Nov;70(8):1299-307. PubMed PMID: WOS:000465391400014.</p>	<p>Ningún paciente con desnutrición severa. 16-20% con desnutrición moderada. También emplean nutrición parenteral.</p>
<p>26. Jin T, Li KX, Li PJ, Huang S, Chen XZ, Chen M, et al. An evaluation of nutrition intervention during radiation therapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oncotarget. 2017 Oct 13;8(48):83723-33. PubMed PMID: 29137377.</p>	<p>La intervención nutricional emplea además de los SNO, nutrición parenteral. Sin análisis por subgrupos ni de tratamiento ni de grado de desnutrición.</p>
<p>27. Kapoor N, Naufahu J, Tewfik S, Bhatnagar S, Garg R, Tewfik I. A Prospective Randomized Controlled Trial to Study the Impact of a Nutrition-Sensitive Intervention on Adult Women With Cancer Cachexia Undergoing Palliative Care in India. Integr Cancer Ther. 2017 Mar;16(1):74-84. PubMed PMID: WOS:000401350700005.</p>	<p>Posibles sesgos por diferencias entre los grupos en los niveles basales de algunas de las variables analizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grasa corporal (p=0,012) • aporte energético (p=0,033) • evaluación general subjetiva generada por el paciente (p=0,010) • puntuación de la fatiga (p=0,05) <p>No queda muy claro los resultados, cuando compara entre los niveles basales del propio grupo (control, intervención) o cuando hace las comparaciones entre los grupos de tratamiento.</p> <p>Se realizó un análisis de los datos completo y no por intención de tratar. (muchas pérdidas a lo largo del seguimiento, 63 pacientes 51% completan estudio, la mitad de la población incluida).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SNO: tipo de pan indio especial realizado en el centro/hospital. • Mujeres con cáncer avanzado. <p>En la mayoría de las variables de resultado analizadas, lo que comparan es el cambio con respecto a los niveles basales de cada grupo (control o intervención). También realizan una comparación entre grupos de intervención, pero esta puede estar sesgada debido a las diferencias basales entre ambos grupos de comparación.</p>

<p>28. Kim JM, Sung MK. The Efficacy of Oral Nutritional Intervention in Malnourished Cancer Patients: a Systemic Review. Clin Nutr Res. 2016 Oct;5(4):219-36. PubMed PMID: 27812512.</p>	<p>Revisión sistemática, de calidad dudosa. Incluye desnutridos y no desnutridos, y alimentación enteral mediante sondas, etc.</p> <p>De los estudios incluidos posteriores a 2013:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Farber et al 2015: pacientes que no están en tratamiento activo. 2. Turnock et al 2013: pacientes no desnutridos. 3. Fietkau et al 2013: vía gastrostomía enteral percutánea. 4. Marano et al 2013: nutrición vía jejunostomía. 5. Vasson et al 2014: vía enteral (mediante gastrostomía o sonda nasogastrica) 6. Trachootham et al 2015: pacientes no desnutridos. 7. Faber et al 2013: pacientes no desnutridos. 8. Sunpaweravong et al 2014: vía gastrostomía enteral percutánea.
<p>29. Kiss NK, Krishnasamy M, Isenring EA. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. Nutr Cancer. 2014;66(1):47-56. PubMed PMID: 24320097.</p>	<p>Revisión sistemática.</p> <p>Todos los estudios anteriores al 2013.</p>
<p>30. Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, et al. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). Gastric Cancer. 2017 Jul;20(4):718-27. PubMed PMID: 27885538.</p>	<p>Pacientes no desnutridos.</p>
<p>31. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review. Clin Nutr. 2013 Oct;32(5):671-8. PubMed PMID: 23845384.</p>	<p>Revisión sistemática.</p> <p>Estudios anteriores al 2013.</p>
<p>32. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2016 Jan;24(1):469-80. PubMed PMID: 26404858.</p>	<p>Revisión sistemática con diferentes intervenciones nutricionales, y pacientes desnutridos y no desnutridos.</p>

<p>33. Manzanares CM, Martin FJ, Amo SM, Casanova RD. A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. <i>Cirugía y cirujanos (english edition)</i> [Internet]. 2017; 85(5):{393-400 pp.]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01616160/full.</p>	<p>Incluye nutridos y desnutridos en ambos grupos de comparación: Tratados con SNO y control, y no analiza los datos por subgrupos dando los resultado de forma global.</p>
<p>34. Manzanares MDC, Martin J, Amo-Salas M, Casanova D. Reduction of postoperative morbidity in programmed colorectal cancer: Preoperative oral immunonutrition. <i>Revista Chilena de Cirugía</i>. 2017 September - October;69(5):389-96. PubMed PMID: 615889841.</p>	<p>Estudio con duplicidad de publicación. Es el mismo que el anterior.</p>
<p>35. Mariette C. Immunonutrition. <i>J Visc Surg</i>. 2015 Aug;152 Suppl 1:S14-7. PubMed PMID: 26315574.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>36. Martin D, Mantziari S, Hubner M, Winiker M, Allemann P, Demartines N, et al. Preoperative immunonutrition for esophageal cancer. <i>Nutrition Clinique et Metabolisme</i>. 2018 September;32(3):178-83. PubMed PMID: 2000942875.</p>	<p>Empleo de vía nasogástrica.</p>
<p>37. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan J. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internet]. 2013; (1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007904.pub3.</p>	<p>Revisión sistemática, que emplea nutrición enteral por sonda.</p>
<p>38. Obermair A, Simunovic M, Isenring L, Janda M. Nutrition interventions in patients with gynecological cancers requiring surgery. <i>Gynecol Oncol</i>. 2017 Apr;145(1):192-9. PubMed PMID: 28173966.</p>	<p>Revisión sitemática, el único estudio posterior a 2013 emplea sonda nasoyeyunal.</p>
<p>39. Percival C, Hussain A, Zadora-Chrzastowska S, White G, Maddocks M, Wilcock A. Providing nutritional support to patients with thoracic cancer: findings of a dedicated rehabilitation service. <i>Respir Med</i>. 2013 May;107(5):753-61. PubMed PMID: 23452729.</p>	<p>Ninguno de los pacientes desnutridos fue tratado con suplementos orales.</p>

<p>40. Poulsen GM, Pedersen LL, Osterlind K, Baeksgaard L, Andersen JR. Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. Clin Nutr. 2014 Oct;33(5):749-53. PubMed PMID: 24269077.</p>	<p>Pacientes no desnutridos.</p>
<p>41. Ramos Martinez T, Villar Taibo R, Vidal Casariego A, Pintor de la Maza B, Ramos MA, Garcia-Perez MP, et al. The appearance of malnutrition in hematological inpatients prolongs hospital stay: the need for nutritional surveillance during hospitalization. Nutr Hosp. 2019 Apr 10;36(2):372-8. PubMed PMID: 30868901.</p>	<p>Cohorte prospectiva.</p>
<p>42. Sandmael JA, Bye A, Solheim TS, Stene GB, Thorsen L, Kaasa S, et al. Feasibility and preliminary effects of resistance training and nutritional supplements during versus after radiotherapy in patients with head and neck cancer: A pilot randomized trial. Cancer. 2017 Nov 15;123(22):4440-8. PubMed PMID: 28759113.</p>	<p>Pacientes no desnutridos.</p>
<p>43. Ui DP, Collura N, Gough P, Walsh D. Oral nutritional supplements: dietitian preferences, acceptability and prescribing practices. Palliative medicine [Internet]. 2016; 30(6):[Np86- np7 pp.]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01304432/full.</p>	<p>Comunicación a congreso.</p>
<p>44. Uster A, Ruefenacht U, Ruehlin M, Pless M, Siano M, Haefner M, et al. Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial. Nutrition. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1342-9. PubMed PMID: 24103511.</p>	<p>No queda claro que los pacientes estén en tratamiento activo, parece que sí (indicado en la discusión)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sólo en el 53% del grupo intervenidos empleó SNO y a mayores también empleó SNO en 2% del grupo control y los resultados no se analizan por subgrupos de intervención. • El grupo con intervención nutricional emplea más estrategias a mayores de los SNO (Resource®): <ul style="list-style-type: none"> - Comidas enriquecidas - Aceite vegetal - Proteínas en polvo - Snacks y bebidas ricas en energía y proteínas.

<p>45. van Noort HHJ, Ettema RGA, Vermeulen H, Huisman-de Waal G, Basic Care Revisited Grp BCR. Outpatient preoperative oral nutritional support for undernourished surgical patients: A systematic review. <i>J Clin Nurs</i>. 2019 Jan;28(1-2):7-19. PubMed PMID: WOS:000453228000002.</p>	<p>Revisión sistemática de cirugía en general, solo dos estudios posteriores a 2013 que no emplean suplementos orales sino consejo dietético.</p>
<p>46. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio) therapy: current evidence and guidance for design of future trials. <i>Ann Oncol</i>. 2018 May 1;29(5):1141-53. PubMed PMID: 29788170.</p>	<p>Revisión sistemática que incluye estudios con pacientes con diferentes grados de desnutrición y sin desnutrición.</p> <p>Busqueda hasta 2016, solo tres estudios posteriores a 2013.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bourdel-Marchasson, 2014; incluye pacientes en riesgo de desnutrición, solo el 1,4% están desnutridos y sin diferenciar el grado de desnutrición. 2. Sanchez-Lara, 2014; con un 26% de desnutridos moderados-graves en el grupo control y un 24,4% en el grupo intervención (SNO). No analiza los datos en función del grado de desnutrición. 3. Pastore, 2014; aunque incluye pacientes con desnutrición moderada-severa, no analiza los datos por grado de desnutrición.
<p>47. Yildiz SY, Yazicioglu MB, Tiryaki C, Ciftci A, Boyacioglu Z, Ozyildiz M, et al. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i>. 2016;46(2):393-400. PubMed PMID: WOS:000370271100023.</p>	<p>No queda claro si los pacientes están desnutridos.</p> <p>Nutrición vía sonda nasogástrica o yeyunal.</p>
<p>48. Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. <i>BMC Complement Altern Med</i>. 2018 Aug 9;18(1):236. PubMed PMID: 30092794.</p>	<p>Revisión sistemática que no se ajusta al tema.</p>
<p>49. Zhao Q, Li Y, Yu B, Yang P, Fan L, Tan B, et al. Effects of Preoperative Enteral Nutrition on Postoperative Recent Nutritional Status in Patients with Siewert II and III Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction after Neoadjuvant Chemoradiotherapy. <i>Nutr Cancer</i> [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01651789/full.</p>	<p>No diferencian el grado de desnutrición.</p> <p>Combina nutrición oral antes de la cirugía con nutrición a través de sonda nasoyeyunal e incluso parenteral.</p>

Actualización mayo 2020	
50. Kim JM, Hong SG, Song BS, Sohn HJ, Baik H, Sung MK. Efficacy of Cereal-based Oral Nutrition Supplement on Nutritional Status, Inflammatory Cytokine Secretion and Quality of Life in Cancer Patients Under Cancer Therapy. <i>J Cancer Prev.</i> 2020 Mar 30;25(1):55-63.	No es un ECA.
51. Marília de Melo Freire L, Glaucivane da Silva G, Júnia Elisa Carvalho de M, Nassib Bezerra B. Effects of immunonutrition on treatment tolerance, nutritional status and immune function in head and neck cancer during antineoplastic therapy: a systematic review. 2019.	Revisión sistemática en marcha.
52. Vanessa F, Taline E, Stéphanie C, Celena S-B, Francesco C. Preoperative nutrition for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. 2019.	Revisión sistemática en marcha.
53. Wan GY, Zheng LY, Li HQ, Yuan H, Xue H, Zhang XY. Effects of enteral nutritional rich in n-3 polyunsaturated fatty acids on the nutritional status of gastrointestinal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2020 Feb;74(2):220-30. PubMed PMID: 31712769.	No indica el estado de desnutrición de los pacientes incluidos.
54. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Gastrointestinal Surgery.</i> 2019 Aug;23(8):1682-93. PubMed PMID: WOS:000476809900018.	No indica el estado de desnutrición de los pacientes incluidos.
Niños y adolescentes	
Búsqueda junio 2019	
55. Alves FR, Garofolo A, Maia PD, de Nobrega FJ, Petrilli AS. Homemade oral supplement: a proposal for the nutritional recovery of children and adolescents with cancer. <i>Revista De Nutricao-Brazilian Journal of Nutrition.</i> 2010 Sep-Oct;23(5):731-44. PubMed PMID: WOS:000288382400004.	No se ajusta al tema. Comparación de un SNO hecho en casa con un SNO industrializado.

<p>56. Bakish J, Hargrave D, Tariq N, Laperriere N, Rutka JT, Bouffet E. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. <i>Cancer</i>. 2003 Sep 1;98(5):1014-20. PubMed PMID: 12942570.</p>	<p>No se ajusta al tema. Pacientes en riesgo de desnutrición y empleo de diferentes intervenciones nutricionales.</p>
<p>57. Colomb V. Nutrition and cancer in children. [French]. <i>Nutrition Clinique et Metabolisme</i>. 2001;15(4):325-34. PubMed PMID: 34024163.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>58. Consolo LZ, Melnikov P, Consolo FZ, Nascimento VA, Pontes JC. Zinc supplementation in children and adolescents with acute leukemia. <i>Eur J Clin Nutr</i>. 2013 Oct;67(10):1056-9. PubMed PMID: 23963274.</p>	<p>Incluye niños no desnutridos o con desnutrición leve (18%). No incluye pacientes con desnutrición moderada-grave.</p>
<p>59. Garofolo A. Enteral nutrition during bone marrow transplantation in patients with pediatric cancer: a prospective cohort study. <i>Sao Paulo Med J</i>. 2012;130(3):159-66. PubMed PMID: 22790548.</p>	<p>La alimentación enteral es por sonda.</p>
<p>60. Gaynor EPT, Sullivan PB. Nutritional status and nutritional management in children with cancer. <i>Archives of Disease in Childhood</i>. 2015 Dec;100(12):1169-72. PubMed PMID: WOS:000365342900016.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>61. Gurlek Gokcebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Gunduz M, Tunc B. Assessment of Nutritional Status in Children With Cancer and Effectiveness of Oral Nutritional Supplements. <i>Pediatr Hematol Oncol</i>. 2015;32(6):423-32. PubMed PMID: 26418028.</p>	<p>Solo señala que el 49% están desnutridos, pero no especifica el grado de desnutrición (percentil ≤ 5, donde ≤ 3 sería desnutrición moderada-grave). Serie de casos.</p>
<p>62. Israels T, Borgstein E, Jamali M, de Kraker J, Caron HN, Molyneux EM. Acute malnutrition is common in Malawian patients with a Wilms tumour: A role for peanut butter. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2009 Dec 15;53(7):1221-6. PubMed PMID: 19821536.</p>	<p>Con el 45% de pacientes con desnutrición grave, pero no analiza los datos por subgrupos en función del grado de desnutrición.</p>
<p>63. Jones L, Watling RM, Wilkins S, Pizer B. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2010 (7):66. PubMed PMID: WOS:000279630900003.</p>	<p>Ninguno de los ECAs incluidos se ajusta al tema de estudio. Ninguno emplea suplementos nutricionales orales en pacientes desnutridos vs. manejo habitual.</p>

<p>64. Nuno-Iniguez EA, Stein K, Caselin-Garcia MR, Romero-Velarde E, Medina-Jimenez CP, Troyo-Sanroman R, et al. Nutritional support strategies in pediatric cancer patients in Mexico. <i>Rev Med Inst Mex Seguro Soc.</i> 2019 Mar 15;56(6):525-32. PubMed PMID: 30889340.</p>	<p>Niños no desnutridos o con desnutrición leve.</p>
<p>65. Peccatori N, Ortiz R, Rossi E, Calderon P, Conter V, Garcia Y, et al. Oral Nutritional Supplementation in Children Treated for Cancer in Low- and Middle-Income Countries Is Feasible and Effective: the Experience of the Children's Hospital Manuel De Jesus Rivera "La Mascota" in Nicaragua. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis.</i> 2018;10(1):e2018038. PubMed PMID: 30002794.</p>	<p>Serie de casos.</p>
<p>66. Rickard KA, Grosfeld JL, Kirksey A, Ballantine TV, Baehner RL. Reversal of protein-energy malnutrition in children during treatment of advanced neoplastic disease. <i>Ann Surg.</i> 1979 Dec;190(6):771-81. PubMed PMID: 229780.</p>	<p>Nutrición parenteral y enteral.</p>
<p>67. Sala A, Wade L, Barr RD. Nutritional support for children with cancer. <i>Indian J Pediatr.</i> 2003 Oct;70(10):813-6. PubMed PMID: 14649478.</p>	<p>Revisión narrativa.</p>
<p>68. Trimpe K, Shaw MR, Wilson M, Haberman MR. Review of the Effectiveness of Enteral Feeding in Pediatric Oncology Patients. <i>Journal of Pediatric Oncology Nursing.</i> 2017 Nov-Dec;34(6):439-45. PubMed PMID: WOS:000413492900010.</p>	<p>Revisión sistemática basada en la nutrición enteral (sonda nasogástrica, nasoduodenal/ yeyunal, o gastrostomía) frente a nutrición parenteral o SNO.</p>
<p>69. Tyc VL, Vallelunga L, Mahoney S, Smith BF, Mulhern RK. Nutritional and treatment-related characteristics of pediatric oncology patients referred or not referred for nutritional support. <i>Med Pediatr Oncol.</i> 1995 Nov;25(5):379-88. PubMed PMID: 7674995.</p>	<p>No se ajusta al tema de trabajo.</p>

70. Ward E, Henry L, Friend A, Wilkins S, Phillips R. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (8). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003298.pub3 .	Ningún ECA incluido se ajusta al tema de estudio. La mayoría con alimentación parenteral o enteral por sonda.
Perspectiva del paciente	
Búsqueda junio 2019	
71. Arribas L, Gonzalez-Tampan AR, Sospedra M. Why don't patients take their nutritional supplements? Nutr Hosp. 2018;35:39-43. PubMed PMID: WOS:000438080900007.	Revisión narrativa.
72. Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. Curr Pharm Des. 2016;22(15):2253-63. PubMed PMID: 26881441.	Revisión narrativa.
73. Doyle E, Simmance N, Wilding H, Porter J. Systematic review and meta-analyses of foodservice interventions and their effect on nutritional outcomes and satisfaction of adult oncology patients. Nutrition & Dietetics. 2017 Apr;74(2):116-28. PubMed PMID: WOS:000399944700002.	Evalúa la satisfacción del paciente con el servicio de comidas del hospital.
74. Garcia Almeida JM, Lupianez Perez Y, Blanco Naveira M, Ruiz Nava J, Medina JA, Cornejo Pareja I, et al. Adherence and tolerance as key in brake on weight loss in cancer patients with nutritional risk after intervention with a high calorie nutritional and specific hyperproteic supplement. Nutr Hosp. 2017 Jun 5;34(3):524-31. PubMed PMID: 28627185.	Serie de casos.
75. Hofto S, Abbott J, Jackson JE, Isenring E. Investigating adherence to Australian nutritional care guidelines in patients with head and neck cancer. Cancers Head Neck. 2018;3:6. PubMed PMID: 31093359.	Serie de casos.

<p>76. Hogan SE, Solomon MJ, Carey SK. Exploring reasons behind patient compliance with nutrition supplements before pelvic exenteration surgery. Support Care Cancer. 2019 May;27(5):1853-60. PubMed PMID: 30187221.</p>	<p>Estudio cualitativo tipo entrevista.</p>
<p>77. Hopanci Bicakli D, Ozkaya Akagunduz O, Meseri Dalak R, Esassolak M, Uslu R, Uyar M. The Effects of Compliance with Nutritional Counselling on Body Composition Parameters in Head and Neck Cancer Patients under Radiotherapy. J Nutr Metab. 2017;2017:8631945. PubMed PMID: 28116152.</p>	<p>No analiza la perspectiva del paciente.</p>
<p>78. I IJ, Renken RJ, Ter Horst GJ, Reyners AK. The palatability of oral nutritional supplements: before, during, and after chemotherapy. Support Care Cancer. 2016 Oct;24(10):4301-8. PubMed PMID: 27220522.</p>	<p>Serie de casos.</p>
<p>79. Montgomery K, Belongia M, Schulta C, Mulberry MH, Nugent ML, Simpson PM. Health Care Providers' Perceptions of Nutrition Support in Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. J Pediatr Oncol Nurs. 2016 Jul;33(4):265-72. PubMed PMID: 26721695.</p>	<p>Perspectiva desde el sistema sanitario.</p>
<p>80. Skolin I, Wahlin YB, Broman DA, Koivisto Hursti UK, Vikstrom Larsson M, Hernell O. Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses. Support Care Cancer. 2006 Apr;14(4):369-78. PubMed PMID: 16633841.</p>	<p>Serie de casos.</p>
<p>81. Ui DP, Collura N, Gough P, Walsh D. Oral nutritional supplements: dietitian preferences, acceptability and prescribing practices. Palliative medicine [Internet]. 2016; 30(6):[Np86-np7 pp.]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01304432/full.</p>	<p>Perspectiva de los nutricionistas.</p>
<p>Actualización mayo 2020</p>	

<p>82. izawa Y, Ichimura T, Chin K, Shinozaki E, Takahari D, Suenaga M, et al. Feasibility study of diet counseling (DC) with oral nutritional supplements (ONS) for advanced esophageal and gastric cancer during chemotherapy (CT) or chemoradiotherapy (CRT): first report of ONS compliance from a prospective randomized controlled clinical study (DiCON study). Journal of clinical oncology [Internet]. 2019; 37.</p>	<p>Es una comunicación a congreso.</p>
<p>83. Sandmael JA, Sand K, Bye A, Solheim TS, Oldervoll L, Helvik AS. Nutritional experiences in head and neck cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl). 2019 Nov;28(6):11..</p>	<p>Es un estudio cualitativo tipo entrevista.</p>

