

# Nutrición enteral domiciliaria en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta ordinaria habitual por mucositis

Home enteral nutrition in cancer patients  
requiring modification of the regular diet  
due to mucositis

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECEMENTO  
EN SAÚDE

# Nutrición enteral domiciliaria en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta ordinaria habitual por mucositis

Home enteral nutrition in cancer patients  
requiring modification of the regular diet  
due to mucositis

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECEMENTO  
EN SAÚDE

Nogueira Uzal, Natalia

Nutrición enteral domiciliaria en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta ordinaria habitual por mucositis / Natalia Nogueira Uzal, [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: 133-22-074-9

Depósito Legal: C 1012-2022

1 Nutrición enteral 2 Mucositis 3 Neoplasmas I. España. Ministerio de Sanidad. II. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS III. Paz Valiñas, Lucinda IV. Faraldo Valés, María José V. Mejuto Martí, Teresa

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.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-22-074-9

Depósito Legal: C 1012-2022

Contacto: Avalia\_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia 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:

Nogueira Uzal N, Paz Valiñas L, Faraldo Vallés MJ, Mejuto Martí T. Nutrición enteral domiciliaria en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta ordinaria habitual por mucositis. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avala-t; 2022

# Índice

<b>Lista de tablas</b>	9
<b>Lista de figuras</b>	11
<b>Siglas y acrónimos</b>	13
<b>Resumen</b>	15
<b>Summary</b>	19
<b>Justificación</b>	23
<b>1. Introducción</b>	25
1.1. Descripción de la mucositis en pacientes oncológicos	25
1.1.1. Definición y clasificación de la mucositis en pacientes oncológicos.	25
1.1.2. Manejo actual de la mucositis en pacientes oncológicos.	30
1.2. Población diana	34
1.3. Descripción y características técnicas del procedimiento a estudio.	35
1.3.1. Características de la nutrición enteral domiciliaria	35
1.3.2. Regulación: licencias y autorizaciones	36
1.3.3. Utilización de la nutrición enteral domiciliaria	37
1.3.4. Requerimientos de los SNO. Indicación y prestación	37
1.3.5. Financiación de la nutrición enteral domiciliaria	38
<b>2. Alcance y objetivo</b>	41
2.1. Objetivos principales	41
Objetivo primario	41
Objetivo secundario	41
<b>3. Método</b>	43
3.1. Metodología de elaboración del informe	43
3.1.1. Criterio de selección de estudios	43
3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	43
3.1.3. Selección y síntesis de la evidencia	44
3.1.4. Valoración de la evidencia y del riesgo de sesgos	45
3.1.5. Participación de los pacientes.	45

<b>4. Resultados</b>	47
4.1. Descripción de la evidencia disponible	47
4.1.1. Resultados de la búsqueda	47
4.1.2. Estudios seleccionados	48
4.2. Estudios en marcha	48
4.3. Aceptabilidad y perspectiva del paciente	48
<b>5. Consideraciones de implementación</b>	49
5.1. Aspectos económicos	49
5.2. Aspectos organizativos	49
<b>6. Aspectos éticos, sociales y legales</b>	51
<b>7. Discusión</b>	53
7.1. Búsqueda de la literatura	53
7.2. Discusión de los resultados de seguridad y eficacia	53
<b>8. Conclusiones</b>	55
<b>Referencias bibliográficas</b>	57
<b>Anexos</b>	63
Anexo A. Fuerza de la evidencia y criterios de recomendación de la guía de mucositis de la MASCC/ISOO	63
Anexo B. Estrategia de búsqueda	65
Anexo C. Artículos y estudio en marcha excluidos	69

# Lista de tablas

Tabla 1. Escala de la OMS para mucositis oral	25
Tabla 2. Escala del NCI para mucositis oral	26
Tabla 3. Agentes antineoplásicos asociados a mucositis orofaríngea:	27
Tabla 4. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis oral	32
Tabla 5. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis GI	33
Tabla 4. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis oral	34
Tabla 7. Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial y en España para ambos sexos y todas las edades	35
Tabla 8. Relación de patologías susceptibles de recibir nutrición enteral domiciliaria	39
Tabla 9. Pregunta de investigación en formato PICOD	43

# Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios recuperados y seleccionados 47

# Siglas y acrónimos

**AVD:** Actividades de la Vida Diaria

**CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events Scales*

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado.

**GI:** Gastrointestinal.

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**MASCC/ISOO:** Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral.

**MO:** mucositis oral.

**NCI:** *National Cancer Institute*

**NE:** Nutrición enteral

**NED:** Nutrición enteral domiciliaria

**NP:** Nutrición parenteral

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**SNO:** Suplemento nutricional oral

**VHS:** Virus del Herpes Simple

# Resumen

## Introducción

La mucositis se define como la inflamación de la mucosa oral o de la mucosa del tracto gastrointestinal acompañada o no de lesiones ulcerosas. Puede producirse debido a infecciones o inmunodeficiencias, pero aparecen principalmente como efecto secundario tóxico de la quimioterapia y radioterapia. La dificultad para ingerir alimentos asociada a la mucositis oral (MO) provoca un deterioro nutricional progresivo en estos pacientes. Este deterioro nutricional tiene un impacto negativo en la evolución del paciente con cáncer: reducción de la tolerancia y eficacia al tratamiento, mayor riesgo de complicaciones clínicas y quirúrgicas, aumento de la estancia hospitalaria y de los costes asociados, y peor calidad de vida. La MO también puede causar un fuerte dolor, así como problemas para llevar a cabo funciones fisiológicas básicas como comer y tragar, pudiendo ser necesario recurrir a la nutrición enteral o parenteral. Por este motivo, con frecuencia y de forma profiláctica se coloca una sonda de gastrostomía para poder alimentar adecuadamente a estos pacientes ante el elevado riesgo de MO y prevenir con ello el desarrollo de desnutrición. La nutrición enteral domiciliaria (NED) consiste en la administración de fórmulas definidas por vía digestiva en el domicilio del paciente con el fin de evitar o corregir la desnutrición. Su objetivo es mantener un correcto estado nutricional en aquellos enfermos que presenten trastornos de la deglución, tránsito, digestión o absorción de los alimentos en su forma natural, o bien presenten requerimientos especiales de energía y/o nutrientes que no pueden cubrirse con alimentos de consumo ordinario. Si el paciente puede deglutir, la NED también se puede administrar por vía oral, a través de los suplementos nutricionales orales (SNO), permitiendo 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.

## Objetivos

Evaluar la evidencia existente sobre el beneficio del tratamiento con SNO en el estado nutricional en pacientes oncológicos con MO.

## 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 agosto de 2020 y sin límite temporal. 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 valorará con el sistema GRADE. La evaluación del riesgo de sesgos se realizará 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

De las 1149 publicaciones recuperadas a través la búsqueda de la literatura, se seleccionaron 63 (52 artículos y 11 estudios en marcha) para su lectura a texto completo. No obstante, no fue posible incluir ningún estudio puesto que no se localizó ningún ECA que cumpliera con los criterios de inclusión/exclusión indicados en la metodología de realización de este informe. Entre los diferentes motivos, destaca que la población de estudio no se ajustó al criterio de población diana definida como aquella que presenta MO al inicio del estudio, o porque la intervención nutricional no se ajustaba a la definición de lo que es la SNO encuadrada dentro de la NED.

## Discusión

Los tratamientos actuales para la MO se centran en su prevención o, una vez que se produce la mucositis, en el tratamiento paliativo del dolor. El uso de suplementos alimenticios orales en el manejo de las MO no se recoge de forma sistemática en las GPC consultadas. La recomendación general para mejorar el estado nutricional es consejo dietético/nutricional con un dietista y el control del peso corporal y la hidratación. Cuando los pacientes oncológicos presentan MO de grado leve a moderado, debe adaptarse la dieta utilizando alimentos de fácil deglución. Si la mucositis es de grado 3 se recomienda dieta líquida y si se trata de una MO severa en la que la alimentación oral

no es posible, la recomendación es recurrir preferentemente a la nutrición enteral por sonda y, en algún caso, a la nutrición parenteral.

## Conclusiones

- No se ha encontrado ningún ensayo clínico que estudie la utilidad de los SNO en el manejo de pacientes oncológicos que presentan MO.
- Los pacientes oncológicos con MO, o en riesgo de desarrollarla, deberían recibir apoyo mediante un correcto asesoramiento nutricional dirigido a medidas higiénicas y dietéticas encaminadas a facilitar la deglución de los alimentos mientras sea posible.

# Summary

## Introduction

Mucositis is defined as inflammation of the oral mucosa or the mucosa of the gastrointestinal tract with or without ulcerative lesions. It can occur due to infections or immunodeficiencies, but occurs mainly as a toxic side effect of chemotherapy and radiotherapy. The difficulty in ingesting food associated with oral mucositis (OM) causes progressive nutritional deterioration in these patients. This nutritional deterioration has a negative impact on the outcome of the cancer patient: reduced tolerance and efficacy of treatment, increased risk of clinical and surgical complications, increased hospital stay and associated costs, and poorer quality of life. OM can also cause severe pain, as well as problems in performing basic physiological functions such as eating and swallowing, and enteral or parenteral nutrition may be necessary. For this reason, a gastrostomy tube is often inserted prophylactically in order to adequately feed these patients due to the high risk of OM, thereby preventing the possibility of malnutrition. Home enteral nutrition (HEN) consists of the administration of defined formulas via the digestive tract in the patient's home in order to prevent or correct malnutrition. Its objective is to maintain a correct nutritional state in patients with disorders of swallowing, transit, digestion or absorption of food in its natural form, or with special energy and/or nutrient requirements that cannot be covered by ordinary food. If the patient is able to swallow, HEN can also be administered orally, through oral nutritional supplements (ONS), allowing the patient to remain in their family environment, with similar guarantees of safety and efficacy provided that the treatment and monitoring of the patient is properly scheduled.

## Aims

To assess the existing evidence on the benefit of ONS treatment on nutritional status in cancer patients with OM.

## 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 August

2020 and with no time limit. Explicit pre-defined inclusion/exclusion criteria based on the PICOD research question (patients, intervention, comparison, outcomes and study design) were followed. Study selection was carried out by two independent reviewers and the quality of evidence of the included studies will be assessed using the GRADE system. The risk of bias assessment will be carried out using different scales and tools depending on the study design: 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 the clinical practice guidelines (CPG).

## Results

Of the 1149 publications retrieved through the literature search, 63 (52 articles and 11 ongoing studies) were selected for full text reading. However, it was not possible to include any studies as no RCTs were found that met the inclusion/exclusion criteria indicated in the methodology for this report. Among the different reasons, the study population did not meet the criteria of the target population, defined as those with OM at the start of the study, or because the nutritional intervention did not meet the definition of ONS as a part of HEN.

## Discussion

Current treatments for OM focus on prevention or, once mucositis occurs, on palliative pain management. The use of oral food supplements in the management of OM is not systematically included in the CPGs consulted. The general recommendation for improving nutritional status is dietary/nutritional advice with a dietician and monitoring of body weight and hydration. When oncology patients present with mild to moderate OM, the diet should be adapted using easy-to-swallow foods. If the mucositis is grade 3, a liquid diet is recommended, and if the OM is severe and oral feeding is not possible, the recommendation is to preferably resort to enteral nutrition by tube and, in some cases, parenteral nutrition.

## Conclusions

- No clinical trials have been found that study the usefulness of ONS in the management of oncology patients with OM.

- Cancer patients with, or at risk of developing, OM should be supported by appropriate nutritional counselling aimed at dietary and hygienic measures to facilitate the swallowing of food for as long as possible.

# Justificación

La mucositis oral (MO) se define como la inflamación de la mucosa oral o de la mucosa del tracto gastrointestinal acompañada o no de lesiones ulcerosas. Puede producirse debido a infecciones o inmunodeficiencias, pero aparece principalmente como efecto secundario tóxico de los tratamientos no quirúrgicos para el cáncer como la quimioterapia y radioterapia. Se estima que pueden presentar MO hasta un 50% de los pacientes oncológicos, afectando a más del 90% cuando hablamos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. La dificultad para ingerir alimentos asociada a la MO provoca un deterioro nutricional progresivo en estos pacientes. Las fórmulas enterales son productos dietéticos cuyo diseño permite su administración por sonda. La nutrición enteral domiciliaria (NED) consiste en la administración de fórmulas definidas por vía digestiva en el domicilio del paciente con el fin de evitar o corregir la desnutrición (1). La prescripción de la NED tiene por objeto mantener un correcto estado nutricional en aquellos enfermos que presenten trastornos de la deglución, tránsito, digestión o absorción de los alimentos en su forma natural, o bien presenten requerimientos especiales de energía y/o nutrientes que no pueden cubrirse con alimentos de consumo ordinario. Si el paciente puede deglutir, también se puede administrar por vía oral, a través de los suplementos nutricionales orales (SNO), permitiendo 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.

El presente documento evalúa la evidencia existente sobre el beneficio del tratamiento con SNO en pacientes oncológico que requiere modificación de la dieta oral por mucositis aunque no exista desnutrición. En caso de ser eficaces, determinar el perfil que deberían tener estos productos en los pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta oral por la aparición de mucositis. Actualmente esta indicación no se encuentra recogida en la relación de patologías susceptibles de NED del Anexo VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

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 la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

# 1. Introducción

## 1.1. Descripción de la mucositis en pacientes oncológicos

### 1.1.1. Definición y clasificación de la mucositis en pacientes oncológicos.

La mucositis se define como lesiones inflamatorias y/o ulcerativas de la mucosa del tracto oral y/o gastrointestinal, y puede afectar a todo el tracto alimentario, desde la boca hasta el ano. En la mucositis oral, el eritema y las úlceras pueden aparecer en todas las áreas de la mucosa oral, pero ocurren con mayor frecuencia en la mucosa bucal, el suelo de la boca, el paladar blando y los bordes de la lengua (2).

Una de las principales causas de la mucositis es el tratamiento antineoplásico, como la quimioterapia y/o radioterapia sobre todo a dosis altas, aunque también puede ser debida a enfermedades infecciosas, inmunodeficiencia o por el uso de determinados medicamentos (3).

Existen diversas escalas que clasifican la mucositis oral (MO). Las más comúnmente utilizadas son la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la escala para eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI).

La escala de la MO de la OMS depende de variables tanto objetivas como subjetivas, y mide sus componentes anatómicos, sintomáticos y funcionales (4).

**Tabla 1. Escala de la OMS para mucositis oral**

Grado 0	Sin mucositis oral
Grado 1	Eritema y dolor
Grado 2	Úlceras, capaz de comer sólidos
Grado 3	Úlceras, requiere dieta líquida
Grado 4	Úlceras, la alimentación oral no es posible

**Fuente:** Organización Mundial de la Salud (4).

Según el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del NCI en su versión 4.0 la mucositis se clasifica en 5 grados:

**Tabla 2. Escala del NCI para mucositis oral**

	<b>Estado funcional o sintomatología</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Grado 1	Asintomático o síntomas leves. Intervención no indicada	Eritema de la mucosa
Grado 2	Dolor moderado; no interfiere con la ingesta oral. Está indicada la modificación de la dieta	Ulceraciones irregulares o pseudomembranas
Grado 3	Dolor severo; interfiere con la ingesta oral	Ulceraciones o pseudomembranas confluentes; sangrado con trauma menor
Grado 4	Consecuencias que amenazan la vida del paciente. Está indicada la intervención urgente	Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; Consecuencias que amenazan la vida del paciente
Grado 5	Muerte	Muerte

**Fuente:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.*

Por el contrario, para la clasificación y evaluación de la mucositis gastrointestinal, hay un número limitado de instrumentos disponibles. El más utilizado es el sistema de clasificación de órganos de la CTCAEv4.03 donde se pueden puntuar por separado términos como la mucositis traqueal, mucositis faríngea, mucositis laríngea, mucositis del intestino delgado, mucositis rectal y mucositis anal (3).

- **Factores de riesgo de la mucositis en pacientes oncológicos**

Los factores de riesgo de la MO pueden dividirse en 3 categorías relacionadas con el tratamiento, el paciente y el tumor:

1. Los factores relacionados con el tratamiento están asociados con el tipo, la dosis y el programa de radiación o quimioterapia, la selección de medicamentos y el uso potencial de agentes adyuvantes (5).

La MO ocurre en aproximadamente del 20% al 50% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional, el 80% de los pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia como acondicionamiento para el trasplante de células madre hematopoyéticas y en casi todos los pacientes que reciben radioterapia de cabeza y cuello (6, 7).

Asimismo, se consideran factores de riesgo la utilización de radioterapia en general y de determinados agentes quimioterápicos (8).

**Tabla 3. Agentes antineoplásicos asociados a mucositis orofaríngea**

Categoría	Medicamentos
Agentes alquilantes	Busulfano, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, procarbazona, tiotepa.
Antraciclinas	Doxorrubicina, epirubicina, doxorrubicina liposomal, idarrubicina, mitoxantrona
Antimetabolitos	5-fluorouracilo, metotrexato, citarabina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, 60 tioguanina, procarbazona
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina, Bleomicina, Mitomicina
Taxanes	Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel
Inhibidores de la topoisomerasa	Etopósido, tenipósido, irinotecán, topotecán
Agentes dirigidos molecularmente	Everolimus, Temsirolimus, Sorafenib, Sunitinib, Regorafenib, Cetuximab, Erlotinib, Afatinib, Lapatinib, Palmociclib, Cabozantinib

**Fuente:** Acute Oncology Group (2019). Acute mucositis and gastrointestinal toxicity caused by radiotherapy or systemic anti-cancer treatment 2019. United Kingdom, Hull and East Yorkshire Hospital NHS Trust Queen's Centre (8).

2. Los factores relacionados con el paciente son la edad avanzada, el índice de masa corporal, la cavidad oral mal cuidada y las predisposiciones genéticas (5). El género también parece tener un papel importante, ya que las pacientes femeninas presentan un mayor riesgo de MO para los tratamientos con metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU). La mucositis puede afectar también a los niños, sin embargo, los pacientes menores de 10 años presentan síntomas menos graves y una MO relacionada con la quimioterapia de menor duración. Los factores genéticos también juegan un papel esencial en el desarrollo de la mucositis ya que estos tienen impacto en la acción de las enzimas que metabolizan los medicamentos de quimioterapia, por ejemplo, un defecto de la dihidropirimidina deshidrogenasa aumentaría el riesgo potencial de toxicidad de 5-FU. Sin embargo, las deficiencias enzimáticas conocidas con respecto a la predisposición a la MO son raras (9).
3. En relación con el tipo de tumor, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia radical tienen un alto riesgo de mucositis relacionada con la dosis más alta de radioterapia y el uso más frecuente de quimioterapia. Además, el aislamiento orofaríngeo de patógenos bacterianos puede favorecer el desarrollo de mucositis severa (10).

- **Historia natural de la mucositis en pacientes oncológicos**

El proceso de desarrollo de la MO es muy complejo e incluye cinco fases: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de señal, ulceración y curación (5, 9).

1. El inicio de la MO requiere un daño en el ADN que causa una alteración en la capacidad de proliferación de las células basales del epitelio. Además, la generación de especies reactivas de oxígeno también va a afectar a las células epiteliales (2).
2. En la respuesta al daño primario, se observa la activación de los factores de transcripción, lo que resulta en una activación de las citocinas proinflamatorias, los moduladores de citocinas, las moléculas de adhesión, los respondedores al estrés y las metaloproteinasas de la matriz. Esto conduce al adelgazamiento del epitelio y a la destrucción de la mucosa.
3. La fase de amplificación de señal se produce por la capacidad de algunas de las moléculas presentes en fases anteriores de potenciar y fortalecer la lesión tisular. Sin embargo, el desarrollo de ulceración es la etapa de la mucositis más significativa, debido a que es altamente sintomática para el paciente.
4. Las úlceras son colonizadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas presentes en la cavidad oral y los productos del metabolismo bacteriano pueden amplificar el daño de la mucosa oral y estimular la liberación adicional de citocinas proinflamatorias.
5. La curación de las lesiones ulcerativas en la MO es espontánea y requiere una serie de procesos biológicos que aparecen en la capa submucosa (5, 9).

- **Sintomatología de los pacientes oncológicos con mucositis**

En la etapa inicial, los pacientes solo se quejan de una sensación de ardor, ya que la MO se manifiesta como un eritema de la mucosa, sin lesiones ni ulceraciones y, aunque es posible que no evolucione y permanezca en un estado inicial, en general, la mayoría de los pacientes desarrollan formas más graves de MO que se manifiestan como lesiones ulcerativas profundas y muy dolorosas de toda la mucosa oral, que impiden o dificultan las funciones fisiológicas como la nutrición o la deglución.

El tipo de terapia contra el cáncer va a producir diferencias significativas en la sintomatología por MO en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes sometidos a quimioterapia comienzan a presentar síntomas una semana después del tratamiento y sanan a las dos semanas aproximadamente. Por el contrario, la mucositis inducida por la radioterapia requiere más tiempo para evolucionar y remitir. En esos casos, la ulceración

generalmente aparece dos semanas después del comienzo de la radiación y desaparece alrededor de tres a cuatro semanas después de finalizado el ciclo de radiación (11).

- **Carga de la mucositis oral en pacientes oncológicos**

La calidad de vida del paciente con MO se ve mermada de manera considerable debido principalmente al dolor asociado a esta patología, que se traduce en consecuencias negativas tanto a nivel físico, como emocional y social (12, 13). El aumento de los síntomas de la mucositis también presenta una correlación negativa con la capacidad de los pacientes de seguir con la pauta de tratamiento de la enfermedad subyacente lo que prolonga el tiempo de hospitalización requerido.

Además, la mucositis se relaciona con un aumento de la tasa de infecciones y de muertes asociadas a estas, según algunos estudios que compararon los ciclos de radio y quimioterapia con mucositis y sin mucositis. La mucosa ulcerada es propensa a infecciones secundarias que pueden complicar el curso clínico de la mucositis, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones virales, como la reactivación del virus del herpes simple (HSV) y las infecciosas fúngicas, como la candidiasis, a veces se pueden sobreponer a la MO, lo que puede complicar su diagnóstico y manejo. Las infecciones secundarias pueden derivar en infecciones sistémicas que requieren hospitalizaciones más largas de los pacientes lo que aumenta significativamente la estancia media de hospitalización (14) y los costes sanitarios derivados de la atención a los pacientes en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia (15).

En ocasiones, debido a mucositis grave, se produce una disminución en las dosis consecutivas de quimioterapia o interrupciones no planificadas en la radioterapia. Por lo tanto, la mucositis puede ser un efecto tóxico que podría limitar la dosis de la radioterapia o quimioterapia contra el cáncer lo que podría tener efectos directos sobre la supervivencia del paciente (14).

La dificultad para la deglución es otra de las consecuencias asociada a la MO, sobre todo cuando está en fases más avanzadas (grado 3), pudiendo requerir dieta líquida. Es precisamente en este subgrupo de pacientes donde los SNO podrían contribuir en la prevención de la desnutrición asociada a la disminución de la ingesta, ya que se trata de pacientes capaces de ingerir líquidos, si bien no en grandes cantidades, lo que en la práctica dificulta la ingesta de alimentos líquidos en la cantidad necesaria para cubrir sus necesidades nutricionales. Esta ingesta inferior a los requerimientos es una de las causas del deterioro nutricional progresivo observado con frecuencia en estos pacientes. Cuando la mucositis evoluciona al grado 4, el paciente tiene dificultades para seguir comiendo por vía oral debido al intenso dolor, por

lo que puede ser necesaria la nutrición a través de una vía de acceso enteral (que puede ser nasogástrica o por gastrostomía) o por vía intravenosa. Se ha demostrado que los pacientes con MO son significativamente más propensos a tener dolor intenso y una pérdida de peso  $\geq 5\%$ . Si se produce en un corto periodo de tiempo (1 mes) es uno de los indicadores de desnutrición relacionada con la enfermedad (12).

- **Impacto económico de la mucositis**

En una revisión sistemática realizada por Elting et al, en el año 2019 se identificaron 16 artículos que describen el coste del manejo de la mucositis. Los resultados obtenidos indican que el costo adicional de la MO fue de aproximadamente 5000 a 30 000 dólares estadounidenses entre los pacientes que recibieron radioterapia y 3700 dólares por ciclo entre los pacientes que recibieron quimioterapia. El costo adicional de la hospitalización relacionada con la mucositis entre los receptores de trasplantes de células madre superó los 70 000 dólares (16).

### 1.1.2. Manejo actual de la mucositis en pacientes oncológicos.

- **Diagnóstico de la mucositis.**

Tal como se refleja en el apartado de definición y clasificación de la mucositis, ésta se diagnostica en base a criterios anatómicos, sintomáticos y funcionales, lo que permite clasificar la mucositis en distintos grados según la escala utilizada.

- **Manejo terapéutico de la mucositis en pacientes oncológicos.**

El manejo adecuado de la mucositis es fundamental para mejorar la calidad de vida y reducir el tiempo de hospitalización (9, 17). Los pacientes que sufren de MO a menudo requieren hidratación, nutrición parenteral, manejo del dolor y hospitalización, mientras que los pacientes sin síntomas de MO severa pueden ser tratados en un entorno ambulatorio (9). Una buena higiene y salud bucal basal disminuye el riesgo de MO y su gravedad (2). Frecuentemente se produce xerostomía e hiposalivación para lo que se recurre al uso de soluciones salinas, saliva artificial u otros productos hidratantes bucales, y si estos no fuesen suficientes, podrían requerirse agentes colinérgicos (9).

Existen diferentes tratamientos para prevenir la aparición de MO. Entre estos, la crioterapia es una técnica sencilla y de bajo coste que consiste en que el paciente mastique trocitos de hielo treinta minutos antes de la quimioterapia, se mostró efectiva en la prevención de la MO en pacientes que reciben quimioterapia con 5-FU o melphalan. El factor

de crecimiento de queratinocitos humanos recombinantes - 1 (KGF-1), palifermina, también puede prevenir la MO en pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia o radioterapia. Además, parece reducir su severidad y duración, contribuyendo a la mejora de la calidad de vida del paciente (9). El uso de glutamina oral podría ser eficaz en la prevención de mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos quimio-radioterapia, empleando dosis de glutamina de 10g/8h antes de iniciar el tratamiento (18).

Para mejorar los síntomas de la MO puede recurrirse al uso de enjuagues bucales especiales que, elaborados como fórmula magistral, contienen anestésicos tópicos y agentes de recubrimiento, antibióticos, antifúngicos y esteroides (9). Se ha propuesto el uso de caphosol, una solución electrolítica diseñada para humedecer, lubricar y limpiar la cavidad oral, incluyendo la boca, lengua y orofaringe. También los enjugues de sulfato de zinc han demostrado ser beneficiosos (3). También el uso de algunos fármacos ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la mucositis por quimio-radioterapia (19).

Para el tratamiento del dolor se pueden utilizar enjuagues con bencidamina, doxepina al 0.5% o anestésicos tópicos como la lidocaína y la benzocaína (3, 7, 20). Cuando las estrategias anestésicas tópicas ya no son suficientes para producir un alivio clínico se deben administrar analgésicos sistémicos. Se puede recurrir al uso de opioides orales, intravenosos (bolo, infusión continua o analgesia controlada por el paciente), o en parches como el fentanilo transdérmico.

Otra técnica utilizada para el tratamiento de la mucositis es la fotobiomodulación, anteriormente denominada terapia con láser de bajo nivel, que tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios y acelera el cuidado de la herida (3, 7).

Para el manejo de la mucositis gastrointestinal podemos recurrir a la amifostina, octreótida, enemas de sucralfato, sulfasalazina sistémica, al uso de probióticos o al tratamiento con oxígeno hiperbárico según describe la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) (7).

El grupo de liderazgo de mucositis de la MASCC/ISOO recoge los tratamientos actuales para el manejo clínico de los pacientes oncológicos con mucositis que se presentan en la siguiente tabla 4 (7). En el anexo A se muestra la fuerza de la evidencia y los criterios de recomendación de la guía.

**Tabla 4. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis oral**

**RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (una fuerte evidencia respalda la efectividad del tratamiento mencionado)**

1. El panel recomienda que se usen 30 minutos de *crioterapia* oral para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben quimioterapia de 5-fluorouracilo en bolo.
2. El panel recomienda que el *factor de crecimiento de queratinocitos humanos recombinantes - 1* (KGF - 1 / palifermina) se use para prevenir la mucositis oral (a una dosis de 60 µg / kg por día durante 3 días antes del tratamiento de acondicionamiento y durante 3 días después del trasplante) en pacientes que reciben quimioterapia de dosis altas e irradiación corporal total, seguido de trasplante autólogo de células madre, por una neoplasia hematológica.
3. El panel recomienda que la *terapia con láser de bajo nivel* (longitud de onda a 650 nm, potencia de 40 mW y cada centímetro cuadrado tratado con el tiempo requerido para una dosis de energía tisular de 2 J / cm<sup>2</sup>), se use para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben HSCT acondicionado con quimioterapia de dosis alta, con o sin irradiación corporal total.
4. El panel recomienda que se use analgesia controlada por el paciente con *morfina* para tratar el dolor debido a la mucositis oral en pacientes sometidos a TCMH.
5. El panel recomienda que se use enjuague bucal con *bencidamina* para prevenir la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia de dosis moderada (hasta 50 Gy), sin quimioterapia concomitante.

**SUGERENCIAS DEL PANEL DE EXPERTOS A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (una evidencia más débil respalda la efectividad del tratamiento mencionado)**

1. El panel sugiere que se usen *protocolos de cuidado oral* para prevenir la MO en todos los grupos de edad y en todas las modalidades de tratamiento del cáncer.
2. El panel sugiere que la *crioterapia oral* se use para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben dosis altas de melfalan, con o sin irradiación corporal total, como acondicionamiento para HSCT.
3. El panel sugiere que la *terapia con láser de bajo nivel* (longitud de onda alrededor de 632.8 nm) se use para prevenir la MO en pacientes sometidos a radioterapia, sin quimioterapia concomitante, para el cáncer de cabeza y cuello.
4. El panel sugiere que el *fentanilo transdérmico* puede ser efectivo para tratar el dolor debido a la mucositis oral en pacientes que reciben quimioterapia convencional o en dosis altas, con o sin irradiación corporal total.
5. El panel sugiere que el *enjuague bucal con 2% de morfina* puede ser efectivo para tratar el dolor debido a la mucositis oral en pacientes que reciben quimiorradiación por cáncer de cabeza y cuello.
6. El panel sugiere que el enjuague bucal con *doxepina al 0.5%* puede ser efectivo para tratar el dolor debido a la MO.
7. El panel sugiere que los *suplementos sistémicos de zinc* administrados por vía oral pueden ser beneficiosos para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer oral que reciben radioterapia o quimiorradiación.

**Fuente:** Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis (7).

**Tabla 5. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis GI (\*no incluye la cavidad oral)**

**RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (una fuerte evidencia respalda la efectividad del tratamiento mencionado)**

1. El panel recomienda que se use *amifostina intravenosa*, a una dosis de  $\geq 340$  mg/m<sup>2</sup>, para prevenir la proctitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia.
2. El panel recomienda que *octreótida*, a una dosis de  $\geq 100$   $\mu$ g por vía subcutánea dos veces al día, se use para tratar la diarrea inducida por la quimioterapia de dosis estándar o alta asociada con trasplante de células madre hematopoyéticas, si la loperamida no es efectiva.

**SUGERENCIAS DEL PANEL DE EXPERTOS A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (una evidencia más débil respalda la efectividad del tratamiento mencionado)**

1. El panel sugiere que se use *amifostina intravenosa* para prevenir la esofagitis inducida por quimioterapia y radioterapia concomitantes en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
2. El panel sugiere que los *enemas de sucralfato* se usen para tratar la proctitis crónica inducida por radiación en pacientes con sangrado rectal.
3. El panel sugiere que la *sulfasalazina sistémica*, en una dosis de 500 mg administrada por vía oral dos veces al día, se use para prevenir la enteropatía inducida por radiación en pacientes que reciben radioterapia en la pelvis.
4. El panel sugiere que los *probióticos* que contienen especies de *Lactobacillus* se utilicen para prevenir la diarrea en pacientes que reciben quimioterapia y / o radioterapia para una neoplasia maligna pélvica.
5. El panel sugiere que se use *oxígeno hiperbárico* para tratar la proctitis inducida por radiación en pacientes que reciben radioterapia para un tumor sólido.

**Fuente:** Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral. Guía de práctica clínica de la MASCC/ISOO para la mucositis (7).

Otro aspecto fundamental que permite aliviar o reducir los síntomas de la mucositis oral es una dieta adecuada. A los pacientes con mucositis moderada o severa se les debe monitorizar el peso corporal y el equilibrio hídrico y se recomienda contar con el apoyo de un dietista para lograr una ingesta adecuada (8, 21). Además, se recomienda evitar los alimentos ácidos, salados o picantes, así como los procesados con elevado contenido en azúcar (8), así como evitar el tabaco y el alcohol.

El fuerte dolor asociado con la mucositis oral moderada puede dificultar la ingesta de alimentos, en este caso los pacientes pueden requerir dietas blandas y líquidas de fácil deglución (8, 22). Aunque los suplementos nutricionales líquidos podrían ser más fácilmente tolerados en pacientes con mucositis oral que una dieta normal (14), su uso no se recoge de forma sistemática en las GPC (8, 21). Cuando la mucositis es severa la deglución puede verse imposibilitada por lo que debe considerarse la nutrición enteral (por sonda nasogástrica o de ostomía) o parenteral (8, 22). En los pacientes que se espera que desarrollen síntomas graves de MO pueden a

veces someterse a la colocación profiláctica de un tubo de gastrostomía tras valorar la relación beneficio/riesgo (14).

## 1.2. Población diana

- **Pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta oral por mucositis. Prevalencia/incidencia**

Según recoge el Grupo Europeo de Cuidado Bucal en Cáncer en su guía de orientación y apoyo para el cuidado bucal se puede esperar que presenten MO al menos el 50% de pacientes sometidos a quimioterapia para tratar un tumor sólido, aunque algunos estudios e informes indican que es probable que la incidencia sea mucho mayor. Hasta el 98% de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se cree que están afectados por mucositis oral y daño oral. Otros estudios estiman que hasta el 97% de todos los pacientes que reciban radioterapia (con o sin quimioterapia) para cánceres de cabeza y cuello sufrirá algún grado de mucositis (6).

5% - 15%	Durante el tratamiento estándar de quimioterapia para tratar un tumor sólido
50%	Durante la quimioterapia mielosupresora
68%	En pacientes sometidos a autotrasplante de células madre
97%	Durante la radioterapia (con o sin quimioterapia) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
98%	En pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas

**Fuente:** *European Oral Care in Cancer Group* (6).

La incidencia y la prevalencia de los distintos tipos de cáncer se pueden consultar en el Observatorio Global del Cáncer (GCO), una plataforma web interactiva que presenta estadísticas mundiales sobre el cáncer para informar sobre su control e investigación. Globocan nos ofrece la incidencia y la prevalencia de los distintos tipos de cáncer a nivel mundial actualizados en el año 2018. Se muestran a continuación la incidencia y la prevalencia de los distintos tipos de cáncer que afectan al tracto digestivo o cáncer de cabeza y cuello ofrecidos por Globocan (23). Cabe destacar que el cáncer colorectal, el de estómago y el de esófago se encuentran entre los cánceres de mayor incidencia sólo por detrás del cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de hígado a nivel mundial, siendo el cáncer colorectal el segundo de mayor incidencia tras el cáncer de mama en España.

**Tabla 7. Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial y en España para ambos sexos y todas las edades**

Cáncer	Mundial		España	
	Incidencia	Prevalencia (1 año)	Incidencia	Prevalencia (1 año)
Colorectal	1.849.518	1.356.151	536.839	421.724
Estómago	1.033.701	576.347	140.817	80.575
Esófago	572.034	282.095	55.275	30.481
Labios y cavidad oral	354.864	247.563	66.411	55.292
Laringe	177.422	129.804	42.564	35.620
Nasofaringe	129.079	90.068	5.394	4.416
Orofaringe	92.887	71.849	29.139	25.281
Hipofaringe	80.608	48.638	17.831	13.911
Glándulas salivares	52.799	35.904	10.122	7.948

Fuente: Globocan

### 1.3. Descripción y características técnicas del procedimiento a estudio.

#### 1.3.1. 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 (24).

**Las fórmulas enterales** son aquellos alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales constituidos por una mezcla 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) (25). Por lo tanto, el término suplementos nutricionales orales (SNO) hará referencia a aquellas formulas enterales nutricionalmente completas que se recomiendan en la NED y que utilizan la vía oral para su administración.

### 1.3.2. 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 (25).
- 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 (26).

### 1.3.3. 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 ingresados 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 (27). Todo ello sería aplicable también al paciente que se encuentra en su domicilio, pudiendo requerir algunas veces, de una unidad de hospitalización domiciliaria o de un equipo de soporte de atención domiciliaria.

### 1.3.4. 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 un fácil manejo por parte del paciente (27,28).

La indicación del tratamiento nutricional con productos para NED se llevará a cabo por los siguientes facultativos (29):

- 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 estos casos, suele haber un protocolo preacordado, realizando las funciones de visado los servicios de Farmacia Hospitalaria. 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.

### **1.3.5. Financiación de la nutrición enteral domiciliaria**

1. De acuerdo con la cartera de servicios comunes del SNS (Real decreto 1030/2006, de 15 de septiembre) para que los tratamientos con productos dietéticos sean financiados por el Sistema Nacional de Salud, se precisa el cumplimiento de todos y cada uno de los requisitos siguientes:
  - a. Las necesidades nutricionales del paciente no puedan ser cubiertas con alimentos de consumo ordinario.
  - b. La administración de estos productos permita 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 base en criterios sanitarios y no sociales.
  - d. Los beneficios superen a los riesgos.
  - e. El tratamiento se valore periódicamente.
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.

**Tabla 8. Relación de patologías susceptibles de recibir nutrición enteral domiciliaria**

**A. Alteraciones mecánicas de la deglución o del tránsito, que cursan con afagia o disfagia severa y precisan sonda.**

Tumores de cabeza y cuello.

Tumores de aparato digestivo (esófago, estómago).

Cirugía otorrinolaringológica (ORL) y maxilofacial.

Estenosis esofágica no tumoral.

*\*Excepcionalmente, en caso 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. Trastornos neuromotores que impidan la deglución o el tránsito y que precisan sonda.**

Enfermedades neurológicas que cursan con afagia o disfagia severa: esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, síndromes miasteniforme, síndrome de Guillain-Barré, secuelas de enfermedades infecciosas o traumáticas del sistema nervioso central, retraso mental severo y procesos degenerativos severos del sistema nervioso central.

Accidentes cerebrovasculares.

Tumores cerebrales.

Parálisis cerebral.

Coma neurológico.

Trastornos severos de la motilidad intestinal: pseudobstrucción intestinal, gastroparesia diabética.

**C. Requerimientos especiales de energía y/o nutrientes.**

Síndromes de malabsorción severa: síndromes de malabsorción severa, síndrome de intestino corto severo, diarrea intratable de origen autoinmune, linfoma. esteatorrea postgastrectomía, carcinoma de páncreas, resección amplia pancreática, insuficiencia vascular mesentérica, amiloidosis esclerodermia, enteritis eosinofílica.

Enfermedades neurológicas subsidiarias de ser tratadas con dietas cetogénicas: a) Epilepsia refractaria en niños. De modo excepcional, en adultos con epilepsia refractaria que precisen alimentación por sonda (gastrointestinal u ostomía) y que a criterio del especialista puedan beneficiarse de una dieta cetogénica, por un periodo máximo de dos años, b) deficiencia del transportador tipo I de la glucosa, c) deficiencia del complejo de la piruvato-deshidrogenasa.

Alergia o intolerancia diagnosticada a las proteínas de leche de vaca en lactantes, hasta dos años si existe compromiso nutricional.

Pacientes desnutridos que van a ser sometidos a cirugía mayor programada o trasplantes.

Pacientes con encefalopatía hepática crónica con intolerancia a las proteínas de la dieta.

Pacientes con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, neurológicamente asintomáticos.

#### **D. Situaciones clínicas cuando cursan con desnutrición severa.**

Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Caquexia cancerosa por enteritis crónica por tratamiento quimio y/o radioterápico.

Patología médica infecciosa que comporta malabsorción severa: SIDA.

Fibrosis quística.

Fístulas enterocutáneas de bajo débito.

Insuficiencia renal infantil que compromete el crecimiento del paciente.

**Fuente:** Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

La indicación de SNO para pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta ordinaria habitual por mucositis que evalúa este informe, no se encuentra incluida en la relación de patologías financiadas.

## 2. Alcance y objetivo

### 2.1. Objetivos principales

Realizar una revisión sistemática de la evidencia científica más reciente en relación con la efectividad/eficacia y seguridad de la nutrición enteral domiciliaria con SNO en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta oral habitual por MO.

#### **Objetivo primario**

Evaluar la evidencia sobre el beneficio del tratamiento con SNO en el estado nutricional en pacientes oncológicos con MO.

#### **Objetivo secundario**

Si se demuestra la eficacia de los SNO, localizar información sobre qué perfil de nutrientes deben tener los productos empleados en el tratamiento nutricional de estos pacientes.

# 3. Método

## 3.1. Metodología de elaboración del informe

### 3.1.1. Criterio de selección de estudios

Los artículos se seleccionaron 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).

<b>Tabla 9. Pregunta de investigación en formato PICOD</b>	
<b>Población estudiada</b>	Pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta oral habitual por mucositis para evitar la desnutrición.
<b>Tipo de intervención</b>	Nutrición enteral domiciliaria con suplementos nutricionales orales.
<b>Comparación</b>	Atención habitual, no intervención. Alimentos de consumo diario (dieta habitual) con o sin consejo dietético.
<b>Medidas de resultado</b>	<b>Primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción de la mortalidad y morbilidad.</li><li>• Estado nutricional.</li><li>• Mejora de la calidad de vida.</li><li>• Disminución de ingresos hospitalarios.</li><li>• Perfil de los nutrientes que deben tener los productos empleados.</li></ul> <b>Secundarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Centrados en la atención domiciliaria (carga psicológica en los familiares/cuidadores, carga económica, etc.).</li><li>• Centrados en la adherencia al tratamiento (rechazo del paciente por sabor, textura, etc.).</li></ul>
<b>Diseño del estudio y tipo de publicación</b>	Revisiones sistemáticas y metanálisis, guías de práctica clínica basadas en la evidencia, y ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs).
<b>Idioma</b>	Castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

### 3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

- Para dar respuesta a los objetivos de este informe se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica en agosto del año 2020,

sin límite temporal y sin límite de idioma, en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas: INAHTA y Cochrane Library
- Bases de datos generales: Medline (PubMed), Embase (Ovid) e ISI Web of Science
- Bases de datos de guías de práctica clínica: Guideline International Network (G-I-N)
- 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.

Se establecieron alertas semanales en las bases de datos consultadas inicialmente con el objetivo de recuperar los estudios publicados durante el proceso de elaboración de la presente revisión.

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 “mucositis”, “*enteral*”; “*nutrition*”; “*supplement*”; “*oral*”; “*cáncer*”; 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.

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 llevó a cabo según los criterios de inclusión previamente descritos por dos revisoras de forma independiente. De los estudios seleccionados, se recogerán los datos sobre autoría, país, diseño metodológico, grupos de intervención, resultados, etc. para la elaboración de las tablas de evidencia.

### **3.1.4. Valoración de la evidencia y del riesgo de sesgos**

La valoración de la evidencia y la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos se realizará 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). En ella se recomiendan las herramientas de valoración de la calidad de la evidencia a emplear como son 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 se valora empleando la herramienta (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) AGREE II que determina su rigor metodológico y transparencia. Para valorar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se utiliza el sistema GRADE (30).

### **3.1.5. Participación de los pacientes.**

Para valorar la perspectiva de los pacientes se había contemplado su participación en calidad de revisores externos. En su defecto, se buscaría la información relacionada con la perspectiva de los pacientes a través de la búsqueda bibliográfica. Sin embargo, debido a que el manejo con NED mediante SNO de la mucositis en pacientes oncológicos no es una práctica actual dentro del SNS ni existen estudios en marcha, no se ha podido incluir información sobre la perspectiva de los pacientes en el presente informe, ni a través de estudios publicados ni de pacientes localizados en el sistema sanitario.

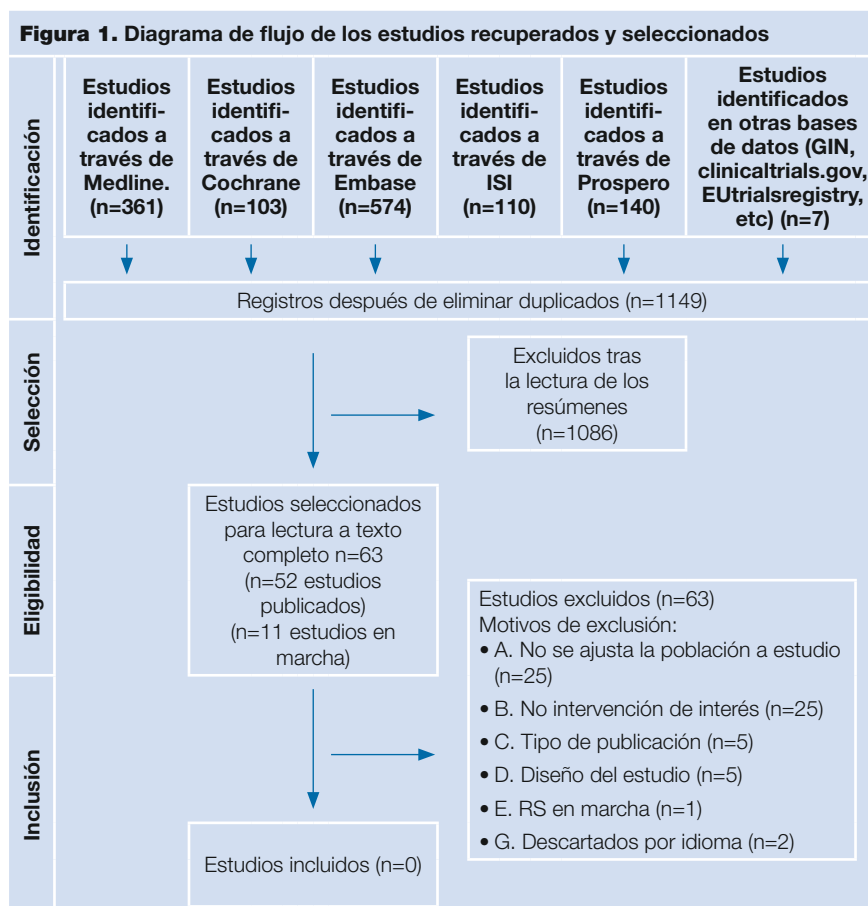
# 4. Resultados

## 4.1. Descripción de la evidencia disponible

### 4.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de la literatura recuperó un total de 1295 referencias bibliográficas procedentes de las bases de datos consultadas, tras la eliminación de las citas duplicadas se revisaron 1149 resúmenes, y se descartaron 1086 artículos, seleccionándose 52 para su lectura a texto completo, y 11 estudios de las bases de datos de estudios en marcha. Finalmente, ningún ECA cumplió con los criterios de inclusión predeterminados.

En la figura 1 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 C.



#### 4.1.2. Estudios seleccionados

De los 52 artículos y 11 estudios en marcha seleccionados por el resumen para su lectura a texto completo, no fue posible incluir ninguno puesto que no se localizó ningún ECA que cumpliera con los criterios de inclusión/exclusión indicados en la metodología de realización de este informe.

Entre los diferentes motivos, destaca que no cumplieron con los criterios de inclusión de la población diana (n=25) que era presentar MO al inicio del estudio, o porque la intervención nutricional no se ajustaba a la definición de lo que es la SNO encuadrada dentro de la NED. En este sentido, la mayoría de los estudios incluían suplementos alimenticios con un sólo componente o combinaciones como glutamina, zinc, vitaminas A y E, arginina, etc. los cuales fueron descartados por no tratarse de fórmulas nutricionalmente completas; en otros casos la nutrición enteral consistía en complementos alimenticios. De los que emplearon fórmulas nutricionalmente completas con macro y micronutrientes, la mayoría fueron excluidos porque presentaban como objetivo central la prevención de la MO y, por tanto, los pacientes incluidos no presentaban dicha patología al iniciar el estudio.

También se descartaron cinco estudios por el tipo de publicación, cinco por el diseño del estudio, una revisión sistemática en marcha registrada en la base de datos Próspero, y dos artículos fueron descartados por el idioma. Los motivos de exclusión de cada uno de los estudios seleccionados y leídos a texto completo, se muestra de forma detallada en el anexo C.

#### 4.2. Estudios en marcha

En las bases de datos de estudios en marcha consultadas no se localizó ningún estudio primario que se ajustara al objetivo de este informe. Los motivos de exclusión se muestran en el anexo C.

#### 4.3. Aceptabilidad y perspectiva del paciente

Debido a que el manejo de la mucositis con NED a través de SNO en pacientes oncológicos no es una práctica habitual, no se han recuperado estudios que analizaran la aceptación o preferencias de los pacientes. Tampoco se han localizado pacientes para realizar la revisión externa de este informe de evaluación.

## 5. Consideraciones de implementación

### 5.1. Aspectos económicos

La búsqueda de la literatura no recuperó ningún estudio que evalúe de forma concreta el impacto económico o el coste-efectividad de la administración de SNO en los pacientes con cáncer que presentan mucositis.

### 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 NED en los pacientes oncológicos con mucositis.

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 están indicados los SNO.

## 6. Aspectos éticos, sociales y legales

Aunque no se ha encontrado información al respecto, a nivel ético, social y legal, no se contempla que la administración de los SNO en pacientes con mucositis oral 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

Con el objetivo de localizar la mayor información posible sobre el empleo de los SNO en pacientes oncológicos con MO, se diseñó una estrategia de búsqueda en la que se priorizó la sensibilidad en las principales bases de datos de publicaciones biomédicas. Esta búsqueda recuperó un gran número de publicaciones ya que se utilizaron tanto descriptores como términos de búsqueda libre en múltiples combinaciones, con objeto de evitar posibles pérdidas de información relevante. Como resultado, se identificaron numerosos estudios cuyo objetivo era el tratamiento de la mucositis en pacientes oncológicos, principalmente con cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, en relación con los SNO, la mayoría de los estudios incluían suplementos alimenticios que no se ajustaban a la definición, ya que solo contenían un componente o determinadas combinaciones como glutamina, zinc, vitaminas A y E, arginina, etc. los cuales fueron descartados por no tratarse de fórmulas nutricionalmente completas. De los que emplearon fórmulas nutricionalmente completas, tampoco se pudo seleccionar ninguno ya que la mayoría fueron excluidos porque su objetivo era la prevención de la mucositis y por tanto los pacientes incluidos no presentaban dicha patología, que es uno de los criterios de inclusión de la población del presente informe. Esta búsqueda de la literatura tampoco recuperó ningún estudio que analizara el perfil de nutrientes que deberían tener estos SNO en el paciente oncológico con MO. Además, al no mostrarse la utilidad de los SNO en esta patología, que era el objetivo primario de este informe, tampoco se consideró necesario realizar una búsqueda específica sobre el perfil de estos nutrientes.

Tampoco se localizaron ensayos en marcha que analicen de forma específica el empleo de los SNO en pacientes oncológicos con MO, por lo que no se prevé que se exista información al respecto en un futuro próximo.

## 7.2. Discusión de los resultados de seguridad y eficacia

No se disponen de resultados de seguridad y eficacia al no haber recuperado de la literatura científica ningún ECA que evaluara la nutrición enteral

domiciliaria con SNO en pacientes oncológicos que requieren modificación de la dieta oral habitual por MO.

Uno de los pocos ECAs localizados y realizado en pacientes oncológicos con MO, no empleó SNO sino un complemento alimenticio (31). Los complementos alimenticios son productos cuyo fin es complementar una dieta normal y consisten en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias con efecto nutricional o fisiológico. Este tipo de complementos no se consideran alimentos para usos médicos especiales, como los suplementos de la NED, si no que están regulados por el RD 1487/2009, de 26 de septiembre, de complementos alimenticios y no tienen financiación dentro del SNS (32)

Otros estudios recuperados en la búsqueda fueron excluidos porque el potencial beneficio del uso de los SNO estaba dirigido a la prevención de la aparición de la mucositis oral.

En este sentido, las diferentes guías de práctica clínica hacen referencia a la importancia de la prevención de la mucositis. Una vez que se manifiesta, los tratamientos recomendados actuales se centran en el tratamiento paliativo del dolor. Las guías consultadas no recogen el uso de suplementos nutricionales orales en el manejo de las MO. La recomendación general es el apoyo nutricional con un dietista y el control del peso corporal y la hidratación. Cuando los pacientes oncológicos presentan MO de grado leve a moderado, debe adaptarse la dieta utilizando alimentos de fácil deglución. Si la mucositis es de grado 3 se recomienda dieta líquida y si se trata de una MO severa en la que la alimentación oral no es posible, la recomendación es recurrir preferentemente a la nutrición enteral por sonda y, en algún caso, a la nutrición parenteral (7, 8, 22).

## 8. Conclusiones

- No se ha encontrado ningún ensayo clínico que estudie la utilidad de los SNO en el manejo de pacientes oncológicos que presentan mucositis oral.
- Los pacientes oncológicos con mucositis oral, o en riesgo de desarrollarla, deberían recibir apoyo mediante un correcto asesoramiento nutricional dirigido a medidas higiénicas y dietéticas encaminadas a facilitar la deglución de los alimentos mientras sea posible.

## Autoría

Natalia Nogueira Uzal. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS.

Lucinda Paz Valiñas. 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.

Teresa Mejuto Martí. Documentalista. 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 UTRAGENYX. 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 para el Conocimiento en Salud, ACIS.

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

# Referencias bibliográficas

1. Del Olmo Garcia MD, Ocon Breton J, Alvarez Hernandez J, Ballesteros Pomar MD, Botella Romero F, Breton Lesmes I, et al. Terms, concepts and definitions in clinical artificial nutrition. The ConT-SEEN Project. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(1):5-16. PubMed PMID: 29233514.
2. Sonis ST. Oral mucositis. *Anti-Cancer Drugs.* 2011;22(7):607-12.
3. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 (Suppl 5):v139-51. PubMed PMID: 26142468.
4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004;100(9 Suppl):1995-2025 PubMed PMID: 15108222.
5. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1015-20 PubMed PMID: 19828360.
6. European Oral Care in Cancer Group. *European Oral Care in Cancer Group. Oral Care Guidance and Support.* 2017.
7. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61.
8. Acute Oncology Group. *Acute mucositis and gastrointestinal toxicity caused by radiotherapy or systemic anti-cancer treatment 2019.* United Kingdom: Hull and East Yorkshire Hospital NHS Trust Queen's Centre; 2019. [consultado 06 oct 2020]. Disponible en: <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2018/02/acuteMucositis.pdf>.
9. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichonska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7). PubMed PMID: 32260309.
10. Vidal-Casariago A, Fernandez-Natal I, Calleja-Fernandez A, Parras-Padilla T, Cano-Rodriguez I, Prieto-Alonso B, et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1208-13 PubMed PMID: 26319840.
11. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5(9 (Suppl 4)):3-11 PubMed PMID: 18046993.

12. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-13. PubMed PMID: 18973181.
13. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck*. 2005;27(5):421-8. PubMed PMID: 15782422.
14. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-77. PubMed PMID: 18154865.
15. Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis : results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer* 2008;113(6):1446-52. PubMed PMID: 18683883.
16. Elting LS, Chang YC. Costs of Oral Complications of Cancer Therapies: Estimates and a Blueprint for Future Study. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53). PubMed PMID: 31425598.
17. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):491-6 PubMed PMID: 17139495.
18. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irlés Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):428-33. PubMed PMID: 29756979.
19. Dao VA, Bilstein A, Overhagen S, Géczi L, Baráth Z, Mösgeles R. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ectoïne-Containing Mouthwash Versus Those of a Calcium Phosphate Mouthwash for the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Prospective, Active-Controlled, Non-interventional Study. *Oncol Ther*. 2018;6(1):59-72. PubMed PMID: 32700140.
20. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3997-4010 PubMed PMID: 31286229.
21. UK Oral Mucositis in Cancer Group. Mouth care guidance and support in cancer and palliative care. London: UKOMIC; 2015.

22. 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. PubMed PMID: 27637832.
23. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. 2018 [consultado 02 oct 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
24. 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>.
25. 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).
26. 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).
27. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *BOE*, nº 222, (15 septiembre 2006).
28. Oral mucositis due to cancer treatments: orodental hygiene and ice cubes. *Prescrire international.* 2008;17(93):33-5.
29. Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud. 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](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/042015_GuiaProdDiet_2ed.PDF).
30. Puñal-Riobó 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. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santiago de Compostela: Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016. [consultado 06 oct 2020]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
31. Shumsky A, Bilan E, Sanz E, Petrovskiy F. Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(4):463-8 PubMed PMID: 30931119.
32. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 244, (9 de octubre de 2009).

# Anexos

## Anexo A. Fuerza de la evidencia y criterios de recomendación de la guía de mucositis de la MASCC/ISOO

<b>Criterios para cada nivel de evidencia.</b>	
<b>I</b>	Evidencia obtenida de metanálisis de múltiples estudios controlados bien diseñados; ensayos aleatorizados con una baja tasa de falsos positivos y falsos negativos (alta potencia).
<b>II</b>	Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado; ensayos aleatorios con elevado número de falsos positivos y / o falsos negativos (bajo poder estadístico).
<b>III</b>	Evidencia obtenida de estudios cuasi-experimentales así como no aleatorizados, bien diseñados, controlados, de un solo grupo de comparación, pre y post intervención, cohortes o de casos y controles apareados.
<b>IV</b>	Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios descriptivos comparativos y correlacionales, y serie de casos.
<b>V</b>	Evidencia obtenida de informes de casos o ejemplos clínicos.
<b>Criterio para cada categoría de recomendación de la guía.</b>	
<b>Recomendación</b>	Reservado para guía que están basadas en evidencia de nivel I o nivel II.
<b>Sugerencia</b>	Se utiliza para guías que se basan en evidencia de nivel III, nivel IV y nivel V; esto implica el consenso del panel con respecto a la interpretación de esta evidencia.
<b>No es posible establecer una pauta</b>	Se utiliza cuando no hay pruebas suficientes en las que basar una guía; esto implica 1) que hay poca o ninguna evidencia con respecto a la práctica en cuestión, o 2) que el panel carece de consenso sobre la interpretación de la evidencia existente
<b>Fuente:</b> MASCC/ISOO <i>clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy</i> (7).	

## Anexo B. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la literatura científica se realizó en agosto 2020, siguiendo una estrategia de búsqueda sistemática en las bases de datos mencionadas a continuación. Se creó además una alerta para recibir semanalmente la actualización de la búsqueda.

### **BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS**

Cochrane Library (Wiley):

	<b>Términos</b>	
<b>#1</b>	(Nutriti* OR Supplement* OR Inmunonutri* OR feeding):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	110898
<b>#2</b>	(Enteral OR "Enteral Nutrition" OR Forced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62507
<b>#3</b>	#1 AND #2	9527
<b>#4</b>	(Mucositis or Mucositides or "Mucosa Inflammation" OR "Mucosa Irritation"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12392
<b>#5</b>	#3 AND #4	243
<b>#6</b>	(cancer or carcinom* or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasms or neoplasi*):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	203490
<b>#7</b>	#5 AND #6	91
<b>#8</b>	("elemental diet"):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	238
<b>#9</b>	#4 AND #6 AND #8	14
<b>#10</b>	#7 OR #9	103

Cochrane Library (Wiley):

### **BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC**

Guidelines International Network (G-I-N):

	<b>Términos</b>	
<b>#1</b>	Mucositis AND guidelines	5

## BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA

ClinicalTrials.gov:

Términos	
AREA[ConditionSearch] Mucositis AND AREA[InterventionSearch] oncoxin	1
AREA[ConditionSearch] Mucositis AND AREA[InterventionSearch] elental	0
AREA[ConditionSearch] Mucositis AND AREA[InterventionSearch] prosure	0
AREA[ConditionSearch] Mucositis AND AREA[InterventionSearch] elemental diet	0
AREA[ConditionSearch] mucosa inflamation AND AREA[InterventionSearch] prosure	0
AREA[ConditionSearch] mucosa inflamation AND AREA[InterventionSearch] elental	0
AREA[ConditionSearch] mucosa inflamation AND AREA[InterventionSearch] oncoxin	0
AREA[ConditionSearch] mucosa inflamation AND AREA[InterventionSearch] elemental diet	0
AREA[ConditionSearch] mucosa irritation AND AREA[InterventionSearch] prosure	0
AREA[ConditionSearch] mucosa irritation AND AREA[InterventionSearch] elental	0
AREA[ConditionSearch] mucosa irritation AND AREA[InterventionSearch] oncoxin	0
AREA[ConditionSearch] mucosa irritation AND AREA[InterventionSearch] elemental diet	0

EU trials registry:

Términos	
Mucositis AND oncoxin	0
Mucositis AND elental	0
Mucositis AND prosure	1
Mucositis AND elemental diet	0
mucosa inflamation AND prosure	0
mucosa inflamation AND elental	0
mucosa inflamation AND oncoxin	0
mucosa inflamation AND elemental diet	0
mucosa irritation AND prosure	0
mucosa irritation AND elental	0
mucosa irritation AND oncoxin	0
mucosa irritation AND elemental diet	0

## 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
#1	Nutriti* [TW] OR Supplement* [TW] OR Inmunonutri* [TW]" OR Feeding	924798
#2	"Oral"[TW] OR "Enteral" [TW] Or "Enteral Nutrition" [TW] OR "Enteric"[TW] OR "Forced" [TW]	842336
#3	"Mucositis" [TW] OR "Mucositides" [TW] OR "Mucosa Inflammation" [TW] OR "Mucosa Irritation" [TW]	10378
#4	cancer[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR tumor[Text Word] OR tumors[Text Word] OR tumour[Text Word] OR Tumours[Text Word] OR neoplasms[Text Word] OR neoplasia*[Text Word]"cancer"[Text Word] OR "carcinom*" [Text Word] OR "tumor"[Text Word] OR "tumors"[Text Word] OR "tumour"[Text Word] OR "Tumours"[Text Word] OR "neoplasms"[Text Word] OR "neoplasia*" [Text Word]	3940440
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	358
#6	Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*"letter*" [All Fields] OR "congres*" [All Fields] OR "conference*" [All Fields] OR "proceeding*" [All Fields] OR "editorial*" [All Fields]	2247586
#7	#5 NOT #7	356
#8	((("elemental diet"[TW]) AND (cancer[Text Word] OR carcinom*[Text Word] OR tumor[Text Word] OR tumors[Text Word] OR tumour[Text Word] OR Tumours[Text Word] OR neoplasms[Text Word] OR neoplasia*[Text Word])) AND ("Mucositis"[TW] OR "Mucositides"[TW] OR "Mucosa Inflammation"[TW] OR "Mucosa Irritation"[TW])) NOT (Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*"letter*" [All Fields] OR "congres*" [All Fields] OR "conference*" [All Fields] OR "proceeding*" [All Fields] OR "editorial*" [All Fields])	14
#9	#7 OR #8	361

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

## EMBASE (Ovid):

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
<b>1</b>	(Nutriti* or Supplement* or Immunonutri* or feeding).ab,hw,kw,ti,tw.	1183353
<b>2</b>	(Oral or Enteral or Enteric or Forced).ab,hw,kw,ti,tw.	1405243
<b>3</b>	1 and 2	131148
<b>4</b>	"Enteral Nutrition".ab,ti,hw,kw,ti,tw.	15856
<b>5</b>	3 or 4	131148
<b>6</b>	(Mucositis or Mucositides or "Mucosa Inflammation" or "Mucosa Irritation").ab,hw,kw,ti,tw.	39617
<b>7</b>	(cancer or carcinom* or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasms or neoplasi*).ti,ab,kw,tw.	4057762
<b>8</b>	5 and 6 and 7	850
<b>9</b>	(Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*).af.	7071650
<b>10</b>	8 not 9	567
<b>11</b>	"elemental diet".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	3777
<b>12</b>	6 and 7 and 11	20
<b>13</b>	12 not 9	17
<b>14</b>	10 or 13	574

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

## ISI WOK:

	<b>Términos</b>	<b>Resultados</b>
# 1	TS=(Nutriti* or Supplement* or Inmunonutri* or Feeding) OR TI=(Nutriti* or Supplement* or Inmunonutri* OR Feeding) OR AB=(Nutriti* or Supplement* or Inmunonutri* OR Feeding)	1.571.146
# 2	TS=(Enteral or Enteric or Forced) OR TI=(Enteral or Enteric or Forced) OR AB=(Enteral or Enteric or Forced)	1.432.501_
# 3	(#2 AND #1) OR (TS="Enteral Nutrition" OR TI="Enteral Nutrition" OR AB="Enteral Nutrition")	57.435
# 4	TS=(Mucositis or Mucositides or "Mucosa Inflammation" or "Mucosa Irritation") OR TI=(Mucositis or Mucositides or "Mucosa Inflammation" or "Mucosa Irritation") OR AB=(Mucositis or Mucositides or "Mucosa Inflammation" or "Mucosa Irritation")	10.396
# 5	TS=(cancer or carcinom* or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasms or neoplas*) OR TI=(cancer or carcinom* or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasms or neoplas*) OR AB=(cancer or carcinom* or tumor or tumors or tumour or tumours or neoplasms or neoplas*)	3.794.985
# 6	#5 AND #4 AND #3	96
# 7	TS="elemental diet" OR TI="elemental diet" OR AB="elemental diet"	1.308
# 8	#7 AND #5 AND #4	21
# 9	#8 OR #6	110
# 10	TS=(Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*) OR TI=(Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*) OR AB=(Letter* or Congres* or Conference* or Proceeding* or Editorial*)	607.046
# 11	#9 NOT #10	110

## Anexo C. Artículos y estudio en marcha excluidos

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1. Alhambra Exposito, M. R., et al. (2018). "Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer." <i>Nutr Hosp</i> 35(3): 505-510.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en la NED
2. Anna Edwards, C. S. "Nutritional interventions for the management of oral mucositis in adult and paediatric patients with cancer: a systematic review of the literature."	Estudio en marcha. Revisión sistemática en marcha registrada en Próspero.
3. Arends, J. (2018). "How to feed patients with gastrointestinal mucositis." <i>Curr Opin Support Palliat Care</i> 12(2): 168-173.	Tipo de publicación. Revisión narrativa.
4. Barasch, A., et al. (2006). "Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis." <i>Support Care Cancer</i> 14(6): 528-532.	La intervención no se ajusta al tema. Parte de la revisión sistemática del MASCC/ISOO sobre la prevención y tratamiento de la MO. No se centra en los SNO.
5. Bossola, M. (2015). "Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review." <i>Nutrients</i> 7(1): 265-276.	Revisión narrativa.
6. ChiCtr (2020). "Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial for Personalized Nutritional Intervention for Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028963">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028963</a> .	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio.
7. de Koning, B. A., et al. (2007). "Chemotherapy does not influence intestinal amino acid uptake in children." <i>Pediatr Res</i> 62(2): 195-199.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en los SNO sino en disponibilidad de la leucina en la dieta. Población pediátrica.
8. de Meneses, A. G., et al. (2020). "Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials." <i>J Oral Pathol Med</i> 49(2): 117-125.	La intervención no se ajusta al tema. Solo da los resultados para glutamina y zinc. No para la dieta elemental.
9. Duncan, M. and G. Grant (2003). "Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments." <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 18(9): 853-874.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en los SNO.
10. Fukui, T., et al. (2011). "[Elental prevented and reduced oral mucositis during chemotherapy in patients esophageal cancer]." <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 38(13): 2597-2601.	Artículo en japonés.
11. Garg, S., et al. (2010). "Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review." <i>Support Care Cancer</i> 18(6): 667-677.	No se ajusta la población a estudio. Soporte nutricional en paciente con cáncer de cabeza y cuello no específico de MO.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
12.Green, R., et al. (2010). "Eating experiences of children and adolescents with chemotherapy-related nausea and mucositis." J Pediatr Oncol Nurs 27(4): 209-216.	No se ajusta la población a estudio.
13.Harada, K., et al. (2016). "Efficacy of elemental diet on prevention for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma." Support Care Cancer 24(2): 953-959.	No se ajusta el diseño del estudio. Estudio retrospectivo.
14.Harada, K., et al. (2019). "The elemental diet for chemoradiotherapy-induced oral mucositis: A prospective study in patients with oral squamous cell carcinoma." Mol Clin Oncol 10(1): 159-167.	Tipo de población. Los pacientes no presentan MO al inicio. Dieta elemental para la prevención de la MO.
15.Huang, J. F., et al. (2019). "Systematic nutrition management for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy." Onco Targets Ther 12: 8379-8386.	La intervención no se ajusta al tema.
16.Ishikawa, T., et al. (2016). "The amino acid-rich elemental diet Elental(R) preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer." Oncol Rep 36(2): 1093-1100.	No se ajusta la población ya que los pacientes no presentan MO inicialmente.
17.Keefe, D. M., et al. (2007). "Severe mucositis: how can nutrition help?" Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 10(5): 627-631.	Tipo de publicación. Revisión narrativa.
18.Kusiak, A., et al. (2020). "Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review." Int J Environ Res Public Health 17(7).	La intervención no se ajusta al tema. Revisión sobre la MO en pacientes con cáncer, sus causas, tratamientos. No se centra en la NED.
19.Lalla, R. V. and D. E. Peterson (2005). "Oral mucositis." Dent Clin North Am 49(1 SPEC. ISS.): 167-184.	La intervención no se ajusta al tema. Manejo de pacientes oncológicos con MO. No se centra en los SNO.
20.Lalla, R. V., et al. (2008). "Management of oral mucositis in patients who have cancer." Dent Clin North Am 52(1): 61-77, viii.	La intervención no se ajusta al tema. Manejo de la MO en pacientes oncológicos. No se entra en los SNO.
21.Lalla, R. V., et al. (2014). "MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy." Cancer 120(10): 1453-1461.	La intervención no se ajusta al tema. No incluye la NED.
22.Lambertz, C. K., et al. (2010). "NO STOPS: Reducing treatment breaks during chemoradiation for head and neck cancer." Clin J Oncol Nurs 14(5): 585-593.	No se ajusta a la población a estudio. No se centra en la MO.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
23.Langius, J. A. E., et al. (2013). "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." <i>Clinical Nutrition</i> 32(5): 671-678.	No población a estudio. No se centra en la MO sino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
24.Mayer, F., et al. (2008). "Gastrointestinal side effects and nutrition in tumor therapy. [German]." <i>Onkologe</i> 14(1): 58-64.	La intervención no se ajusta al tema. Efectos adversos gastrointestinales de la terapia contra el cáncer. No se centra en la MO ni en los SNO.
25.Mead, G. M. (2002). "Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy." <i>Lancet</i> 359(9309): 815-816.	Tipo de publicación. Carta al editor/opinión.
26.Meneses, A., et al. (2019). "Effects of oral supplementation to manage oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized clinical trials." <i>Oncol Nurs Forum</i> 46(2): 1.	Tipo de publicación: resumen de congreso.
27.Meng, L., et al. (2019). "Effect of Early Nutrition Intervention on Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients Receiving Chemoradiotherapy." <i>J Cancer</i> 10(16): 3650-3656.	La intervención no se ajusta al tema. Intervención nutricional temprana en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.
28.Miller, K. R. and M. C. Bozeman (2012). "Nutrition therapy issues in esophageal cancer." <i>Current Gastroenterology Reports</i> 14(4): 356-366.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en la NED. Nutrición en pacientes con cáncer de esófago.
29.Mizumachi, T., et al. (2019). "[A Nutritional Supplement with a High Blend Ratio of $\omega$ -3 Fatty Acids (Prosure®) Reduces Severe Oral Mucositis and Body Weight Loss for Head and Neck Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy]." <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 46(4): 685-689.	Idioma. Artículo en japonés.
30.Muller-Richter, U., et al. (2017). "Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival." <i>Nutrition Research</i> 48: 1-8.	La intervención no se ajusta al tema.
31.Murray, S. M. and S. Pindoria (2008). "Nutrition support for bone marrow transplant patients." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4): 63.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en la MO ni en la NED.
32.Muscaritoli, M., et al. (2002). "Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation." <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 75(2): 183-190.	No se ajusta a la población. No se centra en la MO.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
33.Nayel, H., et al. (1992). "Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation." <i>Nutrition (burbank, los angeles county, calif.)</i> 8(1): 13-18.	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan mucositis inicialmente.
34.Niscola, P., et al. (2007). "Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview." <i>Haematologica</i> 92(2): 222-231.	La intervención no se ajusta al tema. Revisión sobre MO, no se centra en los SNO.
35.Ogata, Y., et al. (2016). "Preventive effects of amino-acid-rich elemental diet Elental(A (R)) on chemotherapy-induced oral mucositis in patients with colorectal cancer: a prospective pilot study." <i>Supportive Care in Cancer</i> 24(2): 783-789.	No se ajusta el diseño del estudio. Estudio piloto prospectivo sin grupo comparador.
36.Okada, T., et al. (2017). "A prospective study of nutritional supplementation for preventing oral mucositis in cancer patients receiving chemotherapy." <i>Asia Pac J Clin Nutr</i> 26(1): 42-48.	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio.
37.Oslo University, H. and U. St. Petersburg State Pavlov Medical (2017). Individualized Nutrition for Adult Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplants - Effect on Quality of Life.	No intervención de interés. Prevención de la MO. No trata sobre la NED sino nutrición individualizada que puede ser NE, NP o nutrición oral.
38.Perez Camargo, D. A., et al. (2013). "[Nutritional status of patients with cancer of oral cavity]." <i>Nutr Hosp</i> 28(5): 1458-1462.	La intervención no se ajusta al tema. Estudia el estado nutricional de los pacientes con cáncer de boca.
39.Ps, S. K., et al. (2009). "Radiation induced oral mucositis." <i>Indian J Palliat Care</i> 15(2): 95-102.	La intervención no se ajusta al tema. Manejo de la MO inducida por radioterapia. No se centra en los SNO.
40.Rubenstein, E. B., et al. (2004). "Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis (vol 100, Supplement 9, pg 2026, 2004)." <i>Cancer</i> 101(8): 1921-1921.	Tipo de publicación. Corrección de errores de una GPC.
41.Shumsky, A., et al. (2019). "Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis." <i>Mol Clin Oncol</i> 10(4): 463-468	La intervención no se ajusta al tema. ECA piloto que emplea complementos nutricionales en lugar de SNO.
42.Silander, E., et al. (2013). "Energy intake and sources of nutritional support in patients with head and neck cancer-a randomised longitudinal study." <i>Eur J Clin Nutr</i> 67(1): 47-52.	No se ajusta la población a estudio. No se centra en la MO sino en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
43.Suzuki, M., et al. (2016). "The effects of active nutritional support to patients with head and neck cancer during concurrent chemoradiation therapy. [Japanese]." <i>Japanese Journal of Head and Neck Cancer</i> 41(4): 464-468.	La intervención no se ajusta al tema. No utilizan NED sino nutrición con sonda nasogástrica o gastrectomía endoscópica percutánea.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
44. Tanaka, Y., et al. (2016). "Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study (vol 24, pg 933, 2016)." Supportive Care in Cancer 24(2): 943-943.	No se ajusta la población a estudio. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio.
45. Tanaka, Y., et al. (2018). "The effect of an elemental diet on oral mucositis of esophageal cancer patients treated with DCF chemotherapy: a multi-center prospective feasibility study (EPOC study)." Esophagus 15(4): 239-248.	Tipo de población. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio.
46. Toyomasu, Y., et al. (2019). "A prospective pilot study of an elemental nutritional supplement for prevention of oral mucositis during S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer." Surg Oncol 29: 97-101.	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan MO al inicio. Dieta elemental como prevención de la mucositis.
47. Valentini, V., et al. (2012). "Nutritional counseling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy." J Hum Nutr Diet 25(3): 201-208.	No se ajusta la población. Consejo nutricional y suplementos nutricionales orales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. No se centra en la MO.
48. Wagner, C. (2020). "Nutritional management during treatment for head and neck cancer." Memo Magazine of European Medical Oncology.	No población de interés. Nutrición en cáncer de cabeza y cuello. No se centra en la MO. Tampoco en la NED
49. Ward, E. J., et al. (2015). "Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy." Cochrane Database of Systematic Reviews(8): 115.	No se ajusta la población a estudio. Pacientes con cancer, no específico de MO. Compara la nutrición enteral y la parenteral, pero no se centra en la NED ni SNO.
50. Wohlschlaeger, A. (2004). "Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses." J Pediatr Oncol Nurs 21(5): 281-287.	La intervención no se ajusta al tema. No se centra en la nutrición ni SNO.
51. Yarom, N., et al. (2019). "Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements." Support Care Cancer 27(10): 3997-4010.	La intervención no se ajusta al tema. Revisión que incluye glutamina, zinc, enjuagues, dieta elemental, para la prevención y el tratamiento de la OM. Los estudios de dieta elemental incluidos solo se usan en prevención de la MO.
52. Zahn, K. L., et al. (2012). "Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy." Head Neck 34(5): 655-662.	La intervención no se ajusta al tema. Evalúa la relación de la ingesta de calorías y proteínas con la gravedad de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
<b>Estudios en marcha</b>	
53.Jprn, U. (2012). "Phase II study of elemental diet for chemotherapy induced mucositis oral and nutritional disturbance." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00009298">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00009298</a> .	Diseño del estudio. Ensayo clínico no aleatorizado de brazo simple.
54.Jprn, U. (2014). "The effect of elemental diet with fluorouracil, cisplatin and leucovorin(LV+FP) in esophagus cancer patients." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014613">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014613</a> .	No se ajusta a la población a estudio. Los pacientes no tienen MO inicialmente. EC finalizado sin publicación de resultados.
55.Jprn, U. (2015). "Efficacy of elemental diet on chemo-radiation therapy for patients with oral cancer." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016240">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016240</a> .	No se ajusta la población a estudio. Los individuos no presentan MO inicialmente. Utilizan el SNO como tratamiento preventivo de la MO. EC finalizado en Julio 2020. No publicados los resultados de EC finalizado en julio del 2020. Resultados sin publicar.
56.Jprn, U. (2015). "Feasibility study about supportive therapy with elemental diet, "elemental", for chemotherapy induced oral mucositis in patients with gastrointestinal cancer." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016918">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016918</a> .	No se ajusta el diseño del estudio. Ensayo clínico no aleatorizado, de brazo único y sin comparador.
57.Jprn, U. (2016). "Clinical research on effectiveness of amino acids supplementation on the severity of mucositis during chemoradiotherapy in oral cancer patients." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022709">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022709</a> .	No se ajusta la población. La población a estudio no presenta MO al inicio. Suplemento alimenticio con aminoácidos para evitar/disminuir la mucositis. Estudian la suplementación con aminoácidos como estudio preventivo para la MO.
58.Jprn, U. (2017). "Study on elemental diet for oral mucositis of DCF in patients with esophageal cancer -Randomized Phase III study: EPOC2 study." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025412">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025412</a> .	No se ajusta la población a estudio. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio. Dieta elemental como prevención
59.JRCTs, J. (2019). "EPOC2 study -elementary diet for oral mucositis in patients with esophageal cancer receiving chemotherapy." <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JRCTs071180029">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JRCTs071180029</a> .	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio. Ensayo clínico en curso.
60.Nct (2006) INEC Study: immuno-modulating Enteral Nutrition in Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00333099">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00333099</a> .	No se ajusta la población. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello o esofágico y desnutrición. No presentan MO inicialmente. Tampoco la intervención ya que se centra en la inmunonutrición.

CITA	PRINCIPAL MOTIVO DE EXCLUSIÓN
61.Nct (2017). "Early and Whole Course Nutritional Support by Nutren® Optimum During IMRT for Nasopharyngeal Carcinoma." <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344068">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344068</a> .	No se ajusta la población. Los pacientes no presentan MO al inicio del estudio
62.Nct (2020). "Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis." <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303312">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303312</a> .	La intervención no se ajusta al tema. Tratamiento de la MO producida por quimioterapia o radioterapia. No trata sobre la NED.
63.Ntr (2013) Enteral versus parenteral feeding in pediatric oncology patients with gastro-intestinal mucositis. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NTR4099">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=NTR4099</a> .	La intervención no se ajusta al tema. Ensayo clínico. Compara la alimentación enteral con la parenteral.

