



---

# REVISIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS DIRIGIDAS A LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

---

TRABAJO FIN DE GRADO: REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA



**Autora:** Laura Rubio Losada

**Directora:** Milagros Fernández Córdoba

**Curso académico:** 2017-2018

**Número de palabras:** 6997

**EUE de Vitoria-Gasteiz, a 10 de mayo de 2018**



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi tutora Mila, por su orientación, apoyo, consejos y dedicación en la elaboración de este trabajo de fin de grado.

A todos los pacientes oncológicos, que directa o indirectamente, contribuyeron a la elección del tema de este trabajo.

A los profesionales con los que he tenido la oportunidad de trabajar y formarme durante estos cuatro años, que me han enriquecido con lo mejor de cada uno de ellos, para de esta manera construir la enfermera que quiero ser.

También agradecer a mi familia, en especial a mi madre, por el apoyo incondicional durante todos estos años, ayudándome en los momentos más difíciles. Por transmitirme que a pesar de que se cierra otro capítulo de mi vida, es el inicio de grandes propósitos y metas.

A mis amigos, en especial a mis “enfermeritas”, por todo lo vivido y compartido durante el camino de esta carrera, que tantas satisfacciones nos ha regalado.

## ÍNDICE

<b>1. Introducción</b>	<b>5</b>
<b>2. Marco conceptual y justificación</b>	<b>6</b>
<b>3. Objetivo</b>	<b>10</b>
<b>4. Metodología</b>	<b>10</b>
<b>5. Resultados y discusión</b>	<b>12</b>
<b>5.1. Crioterapia oral</b>	<b>12</b>
<b>5.2. Terapias naturales</b>	<b>15</b>
5.2.1. Miel	15
5.2.2. Melaza de morera negra	16
5.2.3. Silimarina (cardo mariano)	17
5.2.4. Propóleo	17
5.2.5. Polen de palmera datilera	18
<b>5.3. Enjuagues bucales</b>	<b>19</b>
5.3.1. Clorhexidina	19
5.3.2. Povidona yodada	20
<b>6. Conclusiones y limitaciones</b>	<b>21</b>
<b>7. Referencias bibliográficas</b>	<b>23</b>
<b>8. Anexos</b>	<b>27</b>
<b>8.1. Anexo 1: Tipos de agentes antineoplásicos que pueden producir mucositis oral</b>	<b>28</b>
<b>8.2. Anexo 2: Escalas utilizadas para la valoración de la mucositis oral</b>	<b>28</b>
8.2.1. Escala desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)	28
8.2.2. Escalas desarrolladas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)	28
8.2.3. Escala desarrollada por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	29
<b>8.3. Anexo 3: Impacto de la mucositis oral</b>	<b>29</b>
<b>8.4. Anexo 4: Tabla de conceptos y palabras clave</b>	<b>30</b>
<b>8.5. Anexo 5: Tabla de proceso de búsqueda de la bibliografía</b>	<b>31</b>
<b>8.6. Anexo 6: Diagrama de flujo de selección de la literatura</b>	<b>37</b>
<b>8.7. Anexo 7: Tabla de resultados de la lectura crítica</b>	<b>38</b>
8.7.1. Anexo 7.1: Artículos seleccionados para la lectura crítica	38
8.7.2. Anexo 7.2: Guión de lectura crítica de estudios de investigación cuantitativa	39
8.7.3. Anexo 7.3: Tabla con los artículos criticados	41
<b>8.8. Anexo 8: Tabla resumen de la bibliografía consultada</b>	<b>43</b>
<b>8.9. Anexo 9: Arbol categorial</b>	<b>57</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La Mucositis oral (MO) es una de las complicaciones más frecuentes y graves entre los pacientes sometidos a tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia. Su impacto como evento adverso (EA) afecta directamente a las necesidades básicas, derivando incluso en la interrupción o retraso del tratamiento oncológico.

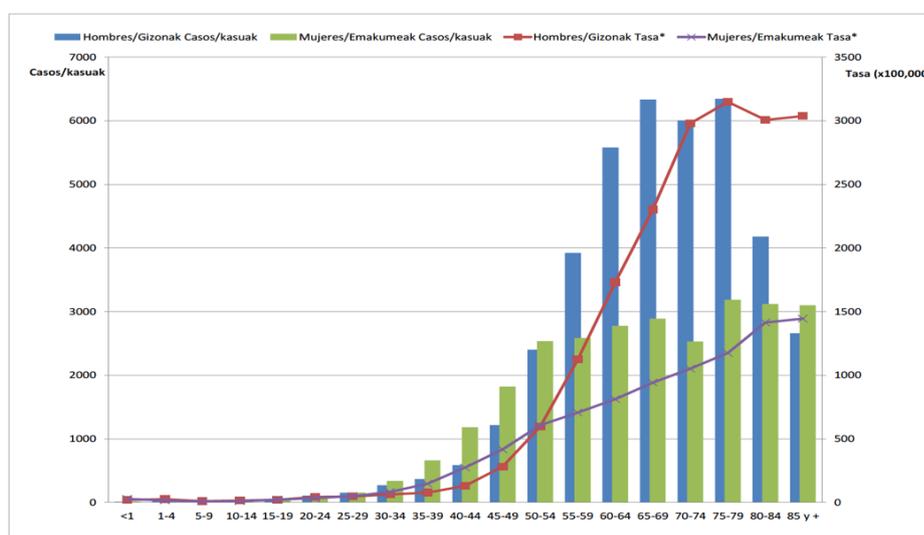
Este trabajo de revisión crítica de la literatura pretende analizar la efectividad de diferentes medidas no farmacológicas como alternativa en la prevención de la MO. La metodología llevada a cabo sigue un proceso planificado y estructurado con la pertinente búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos y revistas científicas, incluyéndose finalmente 16 artículos.

Existen numerosas medidas recogidas en la literatura para abordar la prevención de la MO tales como la crioterapia oral, miel, melaza de morera negra, silimarina, propóleo, polen de palmera datilera, enjuagues de clorhexidina y povidona yodada. La evidencia obtenida resulta inconcluyente, siendo necesario realizar más investigaciones.

## 2. MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer es un conjunto de distintas patologías de tipo multicausal con diferentes manifestaciones, pronóstico y tratamiento <sup>(1)</sup>.

Actualmente supone uno de los problemas más graves de salud de la población a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012 se desarrollaron 14 millones de nuevos casos y en el 2015 se registraron 8,8 millones de muertes vinculadas al cáncer en todo el mundo <sup>(2)</sup>. En nuestro país, según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estimaron 247.771 nuevos casos de cáncer en el año 2015, de ellos 148.827 en hombres y 98.944 en mujeres <sup>(3)</sup>. En la Comunidad Autónoma Vasca, entre los años 2009-2013, se registraron 67.409 nuevos casos de cáncer, convirtiéndose así en la primera causa de muerte de nuestra comunidad con una tasa de 30,8% <sup>(4)</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1:** Incidencia de tumores malignos, casos y tasas según la edad y el sexo, CAE/EAE 2009-2013 <sup>(4)</sup>.

El proceso patológico del cáncer comienza cuando hay una proliferación celular anómala a causa de una mutación en el ADN, evadiendo las señales reguladoras de la división celular <sup>(1)</sup>. Este patrón de crecimiento celular descontrolado que no obedece a ninguna necesidad fisiológica, se denomina neoplasia maligna y entre sus características destacan: impedir la diferenciación celular debido a una alteración de las proteínas de las membranas celulares cancerígenas; evitan la muerte celular programada (apoptosis); la capacidad de diseminarse o transferirse de un órgano a otra zona del cuerpo por invasión o metástasis; formar nuevos vasos sanguíneos con el objetivo de obtener nutrientes y oxígeno, además de utilizar esta red vascular para entrar en el torrente circulatorio y viajar a sitios distantes <sup>(1)</sup>.

Los principales factores de riesgo implicados en la aparición del cáncer son: los virus y bacterias; agentes físicos; agentes químicos; factores genéticos y familiares; la dieta y obesidad; factores

hormonales exógenos, endógenos; la inmunosupresión ante trasplantes de órganos y las enfermedades autoinmunitarias <sup>(1,5)</sup>.

Los **objetivos terapéuticos** del tratamiento del cáncer son: la erradicación de la enfermedad (**curación**), detención del crecimiento celular maligno (**control**) y alivio de la sintomatología (**paliación**) <sup>(1)</sup>.

Entre los recursos terapéuticos más utilizados para destruir o extirpar tumores, se manejan diversas modalidades de tratamiento tales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea o las nuevas terapias biológicas, dependiendo del tipo de lesión y su estadificación <sup>(1,5)</sup>.

Más del 50% de los pacientes con cáncer se trata en algún momento de la enfermedad con radioterapia sola o en combinación con cirugía o quimioterapia, sobre todo en aquellos tumores localizados en cabeza y cuello <sup>(5,6)</sup>. Esta terapia se basa en la radiación de rayos X y Gamma que altera la molécula de ADN de las células, causando su muerte, siendo los tejidos más sensibles aquellos de rápida división celular <sup>(1,7)</sup>. La dosis a administrar es aquella que erradicando las células cancerígenas conserva en su mayoría el tejido sano circundante <sup>(7)</sup>.

Otra de las terapias más utilizadas en el tratamiento contra el cáncer es la quimioterapia, que consiste en la administración de fármacos antineoplásicos en ciclos periódicos con el fin de destruir las células tumorales interfiriendo en las funciones celulares, coordinándose con el ciclo celular <sup>(1,8)</sup>. Su acción terapéutica limita el tamaño del tumor, provoca la muerte celular por apoptosis, además de inhibir la mitosis y la proliferación celular <sup>(1,8)</sup>. Dependiendo del momento de su administración, la quimioterapia se clasifica en: neoadyuvante, previa a la cirugía o radioterapia; adyuvante, destrucción de células tumorales restantes y por último, la concomitante, que se administra simultáneamente a la radioterapia, para potenciar su acción terapéutica <sup>(5,8)</sup>.

Según la OMS, todo incidente que produce daño a un paciente, debe considerarse EA <sup>(9)</sup>. La MO como EA, es una de las complicaciones más graves y frecuentes que ocurre por el efecto de la radioterapia y la quimioterapia.

La cavidad bucal es la primera zona afectada, ya que las células de su mucosa tienen una alta tasa de proliferación celular, es decir, se renuevan cada 7-14 días, en un proceso de replicación de ADN <sup>(10)</sup>. La MO es un proceso inflamatorio de las membranas mucosas que revisten la cavidad oral debido a los efectos de la radiación y los agentes antineoplásicos que alteran el proceso de mitosis de esas células, disminuyendo la habilidad de regeneración del epitelio basal, provocando una atrofia de la mucosa, dañando el colágeno y dando lugar a ulceraciones <sup>(10-12)</sup>. Las áreas más afectadas de la cavidad bucal, son las superficies no queratinizadas: mucosa bucal y labial, paladar blando y la lengua <sup>(10)</sup>.

Existen numerosos factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la MO, entre ellos destacan los relacionados con el propio paciente y sus patologías o con las características propias de la administración de agentes antineoplásicos y/o radioterapia <sup>(12-14)</sup>.

En relación a los atribuidos al paciente y sus patologías destacan aspectos tales como la edad, género, estado nutricional, higiene oral, función salivar, factores genéticos, tabaquismo, alcoholismo, Psoriasis, Enfermedad de Addison y Diabetes Mellitus <sup>(12-15)</sup>.

Los factores de riesgo específicos de la quimioterapia que favorecen el desarrollo de MO, están claramente determinados por la toxicidad de los agentes antineoplásicos, entre los que destacan los antibióticos antitumorales, agentes alquilantes y antimetabolitos; así como su forma de administración y periodicidad <sup>(13)</sup> (**ANEXO 1**). La incidencia relacionada con este tipo de tratamiento es de aproximadamente un 40%-70% y puede ascender a un 90% si los agentes antineoplásicos utilizados son el 5-fluorouracilo (5-FU) o el cisplatino <sup>(16)</sup>.

La dosis total, volumen, fracción y tiempo de tratamiento asociado a la radioterapia, en especial la administrada en pacientes con tumores de cabeza y cuello, son los principales factores de riesgo para la aparición de MO, por lo que al menos un 85-90% de los pacientes tratados con radiación desarrollará algún grado <sup>(12,14)</sup>. Su severidad aumenta en aquellos pacientes tratados al mismo tiempo con ambas terapias, llegando a una incidencia del 95% <sup>(17,18)</sup>.

La MO ocurre como consecuencia de dos mecanismos principales: la toxicidad directa debido al tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia y la mielosupresión causada por ambas terapias <sup>(19)</sup>. Este EA aparece de 7 a 14 días después del inicio del tratamiento con quimioterapia y a las 2 o 3 semanas de iniciar la radioterapia <sup>(14,20)</sup>.

El proceso fisiopatológico de la MO se divide en 4 fases: inflamatoria-vascular, epitelial, ulcerativa y de cicatrización <sup>(10,16,19)</sup>.

Durante la primera fase inflamatoria-vascular, se liberan citoquinas pro-inflamatorias que causan una lesión tisular <sup>(19)</sup>. En la siguiente fase, la epitelial, se inhibe la división de las células del epitelio basal, lo que lleva a una reducción de la capacidad de renovación de tejido <sup>(19)</sup>. Más tarde, ocurre una rotura del epitelio formándose exudado fibroso que favorece la aparición de pseudomembranas y úlceras proclives a la colonización de bacterias, siendo la fase que más se agudiza en aquellos pacientes con mielosupresión <sup>(19,21)</sup>. Y por último, la fase de cicatrización, cuya duración depende de la extensión de las lesiones y su profundidad, está caracterizada por la proliferación de las células epiteliales y el restablecimiento inmunológico del paciente <sup>(10,19)</sup>.

Varias organizaciones han desarrollado escalas que facilitan la medición y valoración del estado de la mucositis oral. Entre las más utilizadas destacan la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) <sup>(17)</sup> (**ANEXO 2**).

La MO afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes oncológicos, causando dolor, infecciones, problemas en la ingesta de alimentos, dificultades en el habla y en los casos más graves, requiere la interrupción o retraso en la administración de la terapia antineoplásica <sup>(16,22)</sup>. La alteración de la mucosa y la aparición de lesiones ulcerativas se asocia directamente con el dolor y el uso de opioides para su paliación, con los consiguientes efectos secundarios derivados de su uso, tales como la sequedad bucal y el estreñimiento <sup>(11,20)</sup>. El dolor dificulta la ingesta de alimentos, haciendo a veces necesaria la administración de nutrición parenteral y sueroterapia continua <sup>(16,20)</sup>. La fase ulcerativa de la MO es la más proclive a la colonización de microorganismos tales como Virus del Herpes Simple o la Cándida Albicans responsables de numerosas infecciones que se agudizan aún más en los casos de inmunosupresión <sup>(16,20)</sup>.

El impacto de la MO sobre los pacientes oncológicos tiene una clara repercusión en aspectos psicológicos y sociales, tales como: incertidumbre ante la efectividad del tratamiento, ansiedad, depresión, cambios en las relaciones sociales, alteraciones del rol familiar y de trabajo <sup>(18)</sup> **(ANEXO 3)**.

Además, como EA deriva en unas consecuencias económicas que afectan al sistema sanitario, ya que supone un aumento de costes sanitarios y materiales, así como de las personas requeridas para cuidar y/o tratar al paciente, que varían según el grado de severidad. Se estima en unos US \$ 10.190 el coste de la hospitalización por MO asociada a cualquier tipo de cáncer o tratamiento <sup>(23)</sup>.

Desde la perspectiva ética, el rol de enfermería juega un papel fundamental priorizando las medidas preventivas y educativas en beneficio del paciente, esto queda recogido en los artículos 31 y 72 del código deontológico. “Los profesionales enfermeros deben colaborar en la promoción de la salud poniendo al servicio de esta función sus conocimientos científicos” y “se debe asumir la responsabilidad de la educación en enfermería en todos sus niveles” <sup>(24)</sup>.

La MO afecta a las necesidades básicas y la calidad de vida del paciente oncológico, por ello, todas las medidas e intervenciones basadas en su prevención, tienen como objetivo procurar un beneficio al paciente (principio de beneficencia), ya que reducirían su incidencia y severidad, evitando así el perjuicio que puede suponer una complicación asociada al tratamiento contra el cáncer (no maleficencia). El conocimiento de otras alternativas no farmacológicas de prevención favorecería el principio de justicia, puesto que son medidas muy accesibles a todos aquellos pacientes en riesgo de padecer MO.

En conclusión, una revisión bibliográfica que tenga como objetivo analizar si ciertas medidas no farmacológicas son efectivas en la prevención de la MO, ayudaría a generar conocimiento científico sobre el impacto de este EA, convirtiéndose en una herramienta útil para favorecer el autocuidado de los pacientes oncológicos.

### 3. OBJETIVO

Analizar la efectividad de diferentes medidas no farmacológicas tales como la crioterapia oral, terapias naturales y enjuagues bucales, dirigidas a la prevención de la MO en pacientes oncológicos sometidos a tratamientos de Radioterapia y/o Quimioterapia.

### 4. METODOLOGÍA

Para dar respuesta al objetivo, se ha realizado un diseño cercano a una revisión crítica de la literatura. Se indica cercano ya que, al tratarse de un ejercicio docente limitado en el tiempo, no se llega a desarrollar en su totalidad.

En primer lugar, se desglosó el objetivo del estudio en conceptos básicos, de manera que cada palabra reflejase el objeto de estudio. A partir de dichos términos, se identificaron una serie de sinónimos y su correspondiente traducción al inglés para lograr las palabras claves de cada una de las bases de datos (**ANEXO 4**).

Mediante la combinación de 10 palabras clave, se fueron afinando diferentes ecuaciones de búsqueda para dar respuesta al objetivo. Dichas ecuaciones fueron reformuladas o limitadas cuando se consideró preciso.

Las bases seleccionadas para realizar la búsqueda bibliográfica fueron Medline (OVID), Cinhal, Cochrane y Cuiden. Se accedió a dichas bases de datos a través de la plataforma virtual de Osakidetza, My Athens o bien desde la página de la Universidad del País Vasco (UPV) a través de Cisco. También se realizaron búsquedas manuales tanto en revistas científicas como en Google Académico. En el **ANEXO 5** quedan reflejadas las diferentes ecuaciones de búsqueda realizadas.

Para acotar la búsqueda bibliográfica, se plantearon los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión:**
  - Tipo de publicación: estudios de investigación empíricos publicados en revistas y bases de datos científicas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de práctica clínica. Todos ellos publicados y accesibles a texto completo.
  - Población: pacientes oncológicos > 18 años en tratamiento con Radioterapia y/o Quimioterapia.
  - Fechas de publicación: publicaciones desde enero del 2003 a marzo de 2018.
  - Idioma de publicación: español, inglés y portugués.

- **Criterios de exclusión:**

- Tipo de publicación: artículos de opinión, cartas al editor, literatura gris, tesis doctorales, actas de conferencia, ensayos clínicos sin finalizar.
- Población: pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, pediátricos o animales.
- Fechas de publicación: publicaciones anteriores a enero de 2003.

En total, se encontraron 330 resultados en bases de datos y organizaciones basadas en la evidencia, que fueron sometidos a un proceso de selección que ha quedado plasmado en un diagrama de flujo (**ANEXO 6**).

En la primera fase, se clasificaron según título y abstract, y se excluyeron 286 resultados por no responder al objetivo general, criterios de inclusión (idioma, población, fecha) o estar repetidos en las diferentes bases de datos. Finalmente se seleccionaron 44 artículos que pasaron a una segunda fase de lectura completa, a los que se añadieron otros 2 hallados en diferentes búsquedas manuales tales como google académico y revistas de acceso a texto completo.

En la tercera fase el proceso de análisis crítico de la literatura se realizó mediante las parrillas “Guión de Lectura Crítica de Estudios de Investigación Cuantitativa”. Esta parrilla fue pasada a 10 artículos, quedando fuera del análisis 6 de ellos por no tener los conocimientos ni habilidades necesarias para poder ser criticados. (**ANEXO 7**).

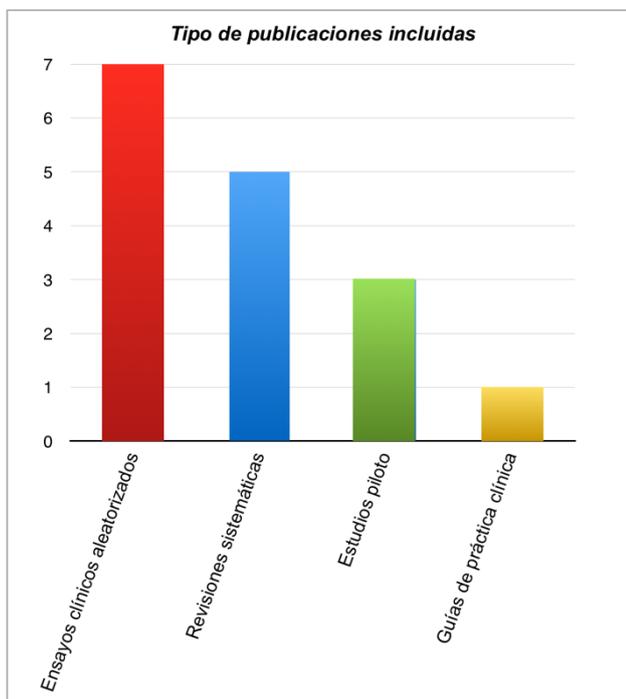
El análisis de los 16 artículos definitivos se dividió en dos etapas. Durante la etapa de lectura completa, se realizó un pre-análisis para obtener una idea general de los temas expuestos en cada artículo. Seguidamente se realizó una tabla resumen en la cual se plasmaron los datos más significativos de la bibliografía consultada (**ANEXO 8**). Finalmente, se categorizó la información tratada en los artículos, elaborándose un árbol categorial con el fin de identificar las temáticas emergentes (**ANEXO 9**).

Tras este proceso de estructuración y agrupación organizada de la información aportada en los diferentes artículos seleccionados, se procedió a realizar una interpretación de los datos.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que se exponen a continuación, están basados en la información recopilada de los 16 artículos seleccionados: 5 revisiones sistemáticas, 7 ensayos clínicos aleatorizados, 3 estudios piloto y 1 guía de práctica clínica.

Para dar respuesta al objetivo del presente estudio, la información se clasificó con el fin de analizar una serie de medidas no-farmacológicas destinadas a la prevención de la MO: crioterapia oral, miel, silimarina (cardo mariano), melaza de morera negra, propóleo, polen de palmera datilera y diferentes enjuagues bucales (clorhexidina y povidona yodada).



### 5.1. Crioterapia oral

La crioterapia consiste en la aplicación de cubitos de hielo en la mucosa oral <sup>(25,26)</sup>. El enfriamiento de la mucosa provoca una vasoconstricción local, disminuyendo el flujo sanguíneo y a su vez, las cantidades de fármaco antineoplásico depositadas en las células de la mucosa bucal, reduciendo la exposición de la zona a la quimioterapia <sup>(25,27-29)</sup>.

Para analizar esta medida se ha utilizado: una guía de práctica clínica, 4 revisiones sistemáticas de la literatura, 3 ensayos clínicos aleatorizados, 1 estudio piloto.

El estudio experimental aleatorizado de Katranci et al. (2012), realizado en 60 pacientes en tratamiento con 5-FU más leucovorina, evaluó el grado de MO a los 7,14 y 21 días del inicio de la quimioterapia <sup>(26)</sup>. La crioterapia oral se administró al grupo experimental durante un total de 30 minutos, distribuidos de la siguiente manera: 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después, basándose en la vida media del 5-FU <sup>(26)</sup>.

Este estudio mostró los siguientes resultados: 7º día: El 83,4% de los pacientes en grupo experimento presentó MO grado 0, el 13,3% grado 1, el 3,3% grado 2 y ninguno presentó MO grados 3 o 4, por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimento y el control ( $p < 0,05$ ) <sup>(26)</sup>. En el 14º día: El 60% de los pacientes en grupo experimento presentó grado 0 de MO, el 23,3% grado 1, el 13,3% grado 2, el 3,3% grado 3, ninguno presentó grado 4 de MO <sup>(26)</sup>. Sin embargo, no se obtuvieron datos estadísticamente

significativos ( $p > 0,05$ ) entre los dos grupos en el 21º día, ya que un 20% desarrolló MO grado 1 y no hubo ningún caso de grado 4 <sup>(26)</sup>. Por lo tanto, el estudio mostró una incidencia y grado de MO menor en el grupo experimento, comparados con los registrados en el grupo control <sup>(26)</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones, no existe un ciego del investigador ni de los grupos, por lo que la recogida de datos y los propios resultados pudieron haberse visto influidos. Por otro lado, el estudio menciona que no todos los pacientes reclutados habían recibido atención por parte de un odontólogo previo al inicio del tratamiento quimioterápico, y que muchos de ellos no tenían una rutina de higiene oral adecuada <sup>(26)</sup>.

Otro estudio prospectivo aleatorizado simple ciego llevado a cabo por Papadeas et al. (2007), en un total de 76 pacientes tratados con el mismo esquema quimioterápico que el estudio anterior, en ciclos mensuales, divididos en dos grupos: un grupo control de 40 pacientes y un grupo experimento de 36 pacientes, tratados con crioterapia oral 5 minutos antes, durante y hasta 30 minutos después de la administración intravenosa de 5-FU <sup>(30)</sup>. El estudio mostró que el porcentaje de pacientes que no desarrolló MO fue mayor en el grupo experimento que en el control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) <sup>(30)</sup>. El grado medio de la MO se redujo significativamente en el grupo de crioterapia en los tres ciclos de quimioterapia <sup>(30)</sup>.

Este estudio posee algunas limitaciones, tal y como sucede en la mayoría de estudios que evalúan la eficacia de la crioterapia como agente preventivo, existe una imposibilidad de “ciego” de los participantes. Con respecto a la aleatorización, el ensayo se realizó teniendo en cuenta la edad de los participantes y las diferencias entre el grupo experimento y control no fueron estadísticamente significativas con respecto a las variables de edad, sexo, alcoholismo, tabaquismo y condición basal de las encías <sup>(30)</sup>. Con respecto a la influencia entre el tabaquismo o la edad de los pacientes en el desarrollo de la MO, no se encontró ninguna asociación significativa <sup>(30)</sup>.

El reciente estudio piloto aleatorizado simple ciego realizado por Diniz dos Reis et al. (2016), evaluó a 38 pacientes, tratados con los mismos agentes quimioterápicos que los estudios descritos anteriormente, distribuyendo 18 en el grupo control y 20 en el experimental <sup>(29)</sup>. La peculiaridad de este estudio, donde todos los pacientes fueron tratados con crioterapia oral, se basa en que en el grupo experimento los cubitos de hielo se elaboraron a partir de infusión de manzanilla, administrados 5 minutos antes del inicio de la quimioterapia y hasta un total de 30 minutos <sup>(29)</sup>. La mucosa oral fue evaluada a los 8, 15 y 22 días de haber iniciado el tratamiento <sup>(29)</sup>. Tan solo el 30% de los pacientes del grupo experimento desarrolló MO, aunque sin sobrepasar el grado 1, por lo tanto la crioterapia elaborada a partir de manzanilla vs la crioterapia sola, ha demostrado reducir la incidencia de la MO, debido a sus efectos antiinflamatorios, ya que inhibe la producción de “cyclooxygenasa-2” <sup>(29)</sup>.

A pesar de los resultados favorables, este estudio posee una serie de limitaciones, entre ellas el propio diseño, ya que se trata de un estudio piloto que presenta un tamaño muestral pequeño y que solo hay ciego del examinador <sup>(29)</sup>.

Por otro lado, el ensayo clínico aleatorizado de Karagözoğlu et al (2005), es el único que analiza la efectividad de la crioterapia oral en pacientes tratados con agentes antineoplásicos diferentes a los anteriormente mencionados. Se reclutaron 60 pacientes distribuidos equitativamente entre el grupo control y el experimental, a los que se administró diferentes esquemas quimioterápicos, combinando los siguientes agentes antineoplásicos: Etoposido, Cisplatino, Mitomicina y Vinblastina, en intervalos de 1 o 3 días consecutivos, cada 21 días <sup>(27)</sup>. El grado de MO fue evaluado por los propios pacientes y por un experto, antes de comenzar el 2º ciclo de quimioterapia <sup>(27)</sup>. Los resultados del estudio mostraron que tanto la tasa, gravedad y duración de la MO fueron mayores en el grupo control, siendo estadísticamente significativos entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ) <sup>(27)</sup>.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, las variables de confusión no son homogéneas en ambos grupos y además se incluyen numerosos esquemas quimioterápicos, en relación con tipo de cáncer de los participantes incluidos.

Datos similares se obtuvieron de la revisión bibliográfica realizada por Tejada et al (2010). Según el análisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados, concluye que la administración de escamas de hielo 5 minutos antes por un total 30 minutos en el tratamiento con 5-FU en bolo resulta beneficioso para la prevención de la MO, y añade que la crioterapia oral por un total de 60 minutos no es más eficaz que la administrada durante 30 minutos <sup>(31)</sup>.

La revisión sistemática de la literatura de Riley et al (2015), utilizó una herramienta de Cochrane para evaluar la calidad de los estudios analizados y sus sesgos <sup>(25)</sup>. Esta revisión encontró que la crioterapia oral en pacientes que reciben tratamiento con 5-FU reducía el riesgo de desarrollar MO de cualquier grado <sup>(25)</sup>. A similares conclusiones llegó Worthington et al (2013), aunque sus resultados se basaron en el análisis a pacientes con diferentes tipos de cáncer y tratamientos <sup>(32)</sup>. A su vez la revisión sistemática realizada por De Melo Manzi et al (2015), muestra los mismos resultados que las anteriores, pero da un paso más mencionando que los cubitos de hielo empleados para la crioterapia oral deben tener un tamaño apropiado para su fácil movilización en la cavidad bucal <sup>(33)</sup>.

Por último, la guía de práctica clínica realizada por Rubenstein et al (2004), recomienda el uso de la crioterapia en aquellos pacientes que reciben bolos de 5-FU, 5 minutos antes de la infusión y durante 30 minutos, pero afirma que esta no es útil en la prevención de la MO relacionada con otros agentes de vida media larga (Metotrexate, Doxorubicina) e infusiones continuas de 5-FU <sup>(34)</sup>.

En resumen, tras el análisis de la bibliografía hallada, se concluye que la crioterapia oral se ha popularizado como método sencillo, barato, rentable y de fácil administración en la prevención de la MO, demostrando su eficacia en la infusión rápida de algunos agentes quimioterápicos de vida media corta (20 minutos), tales como el 5-FU <sup>(25,27,28)</sup>. Esto se debe a la vasoconstricción producida por el hielo local en la cavidad bucal provocando que una menor cantidad de estos agentes alcance las células de la mucosa oral <sup>(34)</sup>. La mayoría de los artículos analizados mencionaban que la crioterapia oral no había ocasionado efectos secundarios, sin embargo, el ECA de Papadeas et al. (2007), hace referencia a que 6 de los pacientes tratados con este método, presentaron entumecimiento bucal y dolor de cabeza, finalizando estas molestias con el cese de la crioterapia oral <sup>(30)</sup>. La mayoría de los artículos hallados destacan la importancia de que los cubitos de hielo tengan las esquinas redondeadas para no dañar la cavidad oral <sup>(26,27,30)</sup>.

## **5.2. Terapias naturales**

Actualmente, el uso de este tipo de terapias ha ido tomando más relevancia, en relación a la prevención de los efectos secundarios relacionados con los tratamientos de quimioterapia o radioterapia en pacientes oncológicos.

Tras la búsqueda bibliográfica, se hallaron 3 ensayos clínicos aleatorizados, 2 revisiones bibliográficas y un estudio piloto que analizan la efectividad de diferentes terapias naturales en la prevención de la MO.

### **5.2.1. Miel**

Este producto natural cuenta con reconocidas propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa oral que la convierten en una alternativa de uso tópico en estudio para la prevención de la MO <sup>(31)</sup>.

El ensayo aleatorizado de Rashad et al (2009), es el único estudio hallado que evalúa la efectividad de una medida preventiva en el tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia. 40 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, fueron incluidos en el estudio, distribuidos aleatoria y equitativamente entre el grupo control y experimento <sup>(35)</sup>. Todos los pacientes del estudio fueron evaluados odontológicamente, instruidos en cuidados orales y utilizaron un enjuague de bencidamida <sup>(35)</sup>. El grupo intervención, recibió 20 ml de miel pura 15 minutos antes, 15 min después y en las 6 horas posteriores a la radioterapia, manteniéndola en la boca durante cinco minutos y tragándola poco a poco, con el fin de impregnar la mucosa oral y faríngea <sup>(35)</sup>. El grado de MO se evaluó durante un periodo de 7 semanas, mostrando que en el grupo intervención ninguno de los pacientes desarrolló MO grado 4 y que tan solo 3 de los participantes desarrollaron MO grado 3, por lo que la miel reduce la incidencia de los grados más graves (3 y 4) de MO <sup>(35)</sup>.

A pesar de los resultados favorables, este estudio presenta una serie de limitaciones. No se indica que haya habido un ciego del investigador, ni de los participantes, siendo este último difícil debido al tipo de intervención que se estaba analizando (la miel). En cuanto a los participantes incluidos, el tamaño muestral resulta ser bastante pequeño. Además, el estudio analiza la efectividad de la miel, pero asociada al enjuague de bencidamida.

El anterior artículo está incluido en la revisión sistemática de Worthington et al (2013), junto con otros dos que analizan la efectividad de la miel como medida profiláctica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. Tras analizar los tres estudios, concluye que existen numerosos sesgos en dichos ensayos y poca evidencia confiable de que la miel se asocie con un beneficio moderado respecto a la prevención de cualquier MO <sup>(32)</sup>.

En conclusión, solo se han encontrado resultados estadísticamente significativos a favor de la miel como medida profiláctica en artículos con alto riesgo de sesgos. Por ello, sería necesaria la realización de estudios con adecuados diseños <sup>(35)</sup>.

### **5.2.2. Melaza de morera negra**

La morera negra, es una especie vegetal, de cuyo fruto se obtiene, tras un proceso de elaboración, la melaza de morera negra, con propiedades similares a las de la miel <sup>(36)</sup>.

Demir et al (2017), realizó un ECA con 80 pacientes sometidos a radioterapia en la zona de la mucosa orofaríngea, 42 grupo control y 38 en el experimento <sup>(36)</sup>. Para dicho estudio, se encargó la preparación del enjuague a una empresa supervisada por el Ministerio de Agricultura de Turquía <sup>(36)</sup>. Para la elaboración se utilizaron mora y agua a partes iguales sometiéndolas a doble ebullición, tras un tamizado el resultado se dejó enfriar destapado en un lugar soleado y seco <sup>(36)</sup>. Tras el periodo de evaporación y reposo, el enjuague se embotelló con la dosis diaria necesaria, administrada de la siguiente forma: mantenerlo en la boca de 1-3 minutos e ingerirlo 15 minutos antes y después de la radiación, repitiéndose el proceso 6 horas más tarde <sup>(36)</sup>.

Los grados de MO se evaluaron durante las primeras 7 semanas y a los 90 días de comenzar con la radioterapia <sup>(36)</sup>. En la primera semana de tratamiento y el día 90, ninguno de los participantes experimentó MO <sup>(36)</sup>. En el grupo control, los primeros casos de MO aparecieron durante la 2ª semana, en el experimento durante la 3ª <sup>(36)</sup>.

La incidencia de MO fue mayor en el grupo control que en el experimental durante la 3ª, 4ª y 7ª semana y la severidad, aumentó en el grupo control durante la 4ª y 6ª semanas <sup>(36)</sup>. Finalmente, ninguno de los participantes del estudio desarrolló MO grado 4 <sup>(36)</sup>.

En el estudio de Demir et al, la melaza de morera negra retrasó la aparición de MO y redujo su severidad. A pesar de los resultados favorables, este ha sido el único estudio hallado sobre la melaza, por lo que se requiere de la realización de más estudios experimentales controlados <sup>(36)</sup>.

### **5.2.3. Silimarina (*Cardo mariano*)**

La silimarina, es un flavonoide extraído del cardo lechoso, con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que detienen los radicales libres <sup>(37)</sup>.

El ensayo clínico aleatorizado doble-ciego de Elyasi et al (2016), cuenta con 30 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia, que fueron distribuidos de forma aleatoria y equitativa entre el grupo control y experimento <sup>(37)</sup>. Aunque finalmente, solo se completó el seguimiento de 13 pacientes en el grupo experimento y otros 14 en el grupo control <sup>(37)</sup>. Los pacientes del grupo experimento recibieron una dosis diaria de 420 mg de silimarina administrada en comprimidos, repartida en 3 tomas, desde el comienzo del tratamiento radioterápico hasta 6 semanas después <sup>(37)</sup>. Además de la radiación, todos ellos recibían bolos de cisplatino los días 1, 22 y 43 <sup>(37)</sup>.

Según los resultados obtenidos, evaluados con las escalas de la OMS y la NCI-CTC, los grados de MO fueron mucho menores en el grupo experimento que en el control y ninguno de los pacientes tratados con silimarina tuvo grado 4 de MO <sup>(37)</sup>. A pesar de la progresión de la MO en ambos grupos durante el tratamiento radioterápico, la silimarina causa un retraso en su aparición y reduce su severidad <sup>(37)</sup>.

Este estudio tiene varias limitaciones. El tamaño muestral fue bastante pequeño, y además 3 de los pacientes no pudieron completar la etapa de seguimiento, por lo que se redujo aún más, el número de pacientes. Al ser este el único estudio hallado sobre la efectividad de la silimarina en la prevención de la MO, no existen datos suficientes para concluir que esta medida sea efectiva, por lo que se precisa de la realización de más ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

### **5.2.4. Propóleo**

El propóleo es una sustancia resinosa compuesta por aceites esenciales y flavonoides, que posee altas propiedades biológicas, antisépticas, antimicóticas, anti-oxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias específicas para alteraciones de la mucosa oral <sup>(38)</sup>.

El estudio piloto aleatorizado de Piredda et al (2017), cuenta con un total de 60 pacientes de mediana edad con cáncer de mama distribuidos de forma aleatorizada y equánime entre los grupos control y experimento <sup>(38)</sup>. Todos los participantes utilizaron bicarbonato sódico para enjuagar su cavidad oral 3 veces al día, además el grupo experimento tomó comprimidos compuestos por 80 mg de extracto seco de propóleo y 8-12% de galangina, en 2 o 3 tomas al día entre comidas <sup>(38)</sup>. El número de comprimidos se calculó según el peso de los pacientes y fueron preparados por un laboratorio siguiendo estrictas normas de calidad <sup>(38)</sup>. El tratamiento profiláctico se llevó a cabo durante el primer ciclo quimioterápico, iniciándose el día después de comenzar el régimen antineoplásico, durante 15 días <sup>(38)</sup>.

Tras la evaluación los días 5, 10, 15 y 21 del primer ciclo quimioterápico, los datos obtenidos indican que el 76,7% de los pacientes del grupo experimento no desarrolló ningún grado de MO, el 23,3% desarrolló grado 1 y ningún paciente desarrolló MO mayor de este grado <sup>(38)</sup>. Por lo que el propóleo asociado al bicarbonato de sodio, resultó ser más eficaz que el enjuague por si solo <sup>(38)</sup>.

Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones, no se encontró ningún placebo con la textura y sabor del propóleo para ser administrado en el grupo control, además no hubo ciego del investigador ni de los participantes <sup>(38)</sup>. En cuanto a las variables sociodemográficas de los participantes, no hubo diferencias estadísticamente significativas, salvo en el peso, ya que una de las participantes del grupo experimento presentaba obesidad <sup>(38)</sup>. Destacar que la evaluación prospectiva realizada durante los 8 ciclos de quimioterapia, no fue presencial sino vía telefónica <sup>(38)</sup>.

En relación a los efectos secundarios de las medidas empleadas, 7 de los pacientes manifestaron sensación desagradable por el bicarbonato sódico y otros 6 alegaron que les producía náuseas; con respecto a los efectos secundarios del propóleo, 2 pacientes decidieron tomarlo después de comer en vez de entre horas por molestias gástricas, también hay que destacar que puede ocasionar intolerancia o alergia al ser un producto derivado de las abejas <sup>(38)</sup>. Hubo incumplimiento general del régimen prescrito por parte de 6 pacientes del grupo experimento por sospecha de alergia y emesis <sup>(38)</sup>. Tampoco se ha determinado si existen interacciones entre el propóleo y la farmacocinética de los agentes antineoplásicos utilizados en el estudio <sup>(38)</sup>.

En conclusión, se necesitan más estudios con sesgos controlados que abarquen un mayor número de pacientes con diferentes diagnósticos de cáncer, para obtener resultados más confiables <sup>(38)</sup>.

#### **5.2.5. Polen de Palmera Datilera**

La palmera datilera es una planta cuyo polen es muy apreciado por sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y la gran variedad de componentes bioactivos ricos en estrógenos naturales: estrona, estradiol y estriol, que protegen las estructuras vasculares <sup>(39)</sup>. El polen contiene ácidos grasos como el palmítico, linoleico y mirístico similares a los que se hayan de forma natural en las membranas epiteliales de la cavidad bucal <sup>(39)</sup>.

El estudio piloto de Elkerm et al (2014), reclutó 20 pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia con cáncer de cabeza y cuello, 10 participantes del grupo experimento tomaron 2 gr de polen diluidos en 125 ml de agua todas las noches durante 6 semanas, comenzando el día previo al tratamiento, mientras que el grupo control fue tratado con un cuidado estándar compuesto por miconazole, rebamipida y analgésicos a demanda <sup>(39)</sup>. Ambos grupos fueron observados los días 1, 15 y 29, durante un periodo de 30 días, obteniéndose en el grupo tratado con palmera datilera una reducción significativa de la gravedad e incidencia de la MO <sup>(39)</sup>.

Por lo tanto, el estudio demuestra la efectividad de este agente en la protección de las membranas de la mucosa oral debido a las acciones sinérgicas de sus constituyentes fitoquímicos <sup>(39)</sup>.

El estudio de Elkerm et al (2014), presenta un tamaño muestral muy reducido, no existe ciego del investigador ni de los participantes, siendo el único estudio hallado que utiliza la Oral Mucositis Assesment Scale (OMAS). Sus prometedores hallazgos, precisan de la realización de futuros ensayos clínicos aleatorizados y controlados <sup>(39)</sup>.

### 5.3. Enjuagues bucales

#### 5.3.1. Clorhexidina

La Clorhexidina es un antiséptico tópico conocido por su amplio espectro antibacteriano, mínima absorción sistémica y habilidad de unirse a las superficies orales, propiedades que la han convertido en una de las medidas más utilizadas en la prevención de la MO <sup>(34,40)</sup>.

Para analizar esta medida se ha utilizado: 1 ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, 3 revisiones sistemáticas y 1 guía de práctica clínica.

El ECA doble-ciego de Sorensen et al (2008), incluye un total de 206 participantes con cáncer gastrointestinal que recibieron tratamiento quimioterápico bajo el régimen de Mayo (Leucovorín + 5-FU), distribuidos aleatoriamente en 3 grupos diferentes <sup>(28)</sup>. El grupo A con 73 participantes, se enjuagaron la cavidad oral con 10mL de Clorhexidina al 0,1% durante 1 minuto, 3 veces al día, desde el inicio con quimioterapia hasta el día 21 <sup>(28)</sup>. El grupo B, con 66 pacientes, fue tratado con enjuagues de placebo (suero salino) con la misma cantidad y horario que el grupo A <sup>(28)</sup>. Por último, el grupo C con 67 participantes se trató con crioterapia 10 minutos antes y hasta 35 minutos después del comienzo de la infusión de quimioterapia <sup>(28)</sup>.

Todos los grupos fueron evaluados el día 14 y 28 del primer ciclo de quimioterapia <sup>(28)</sup>. El 23% de los pacientes del Grupo B (suero salino) y el 43% de los tratados con Clorhexidina y Crioterapia no presentaron ningún grado de MO <sup>(28)</sup>. La MO grado 3-4 apareció en un 12% del grupo A, 32% grupo B y 10% grupo C, y la duración de la MO en el grupo A fue de 3 días ( $p=.035$ ), en el B de 5 y en el C de 1 día ( $p=.003$ ), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y C <sup>(28)</sup>. La incidencia y duración de la MO se vio mejorada por la Crioterapia y la Clorhexidina, aunque esta última demostró su efectividad incluso en agentes antineoplásicos de vida media larga <sup>(28)</sup>.

Este estudio presenta una incidencia del 62% y un aumento de los grados 3-4 de MO mayor a la habitual en pacientes tratados con 5-FU, esto puede deberse a que los resultados obtenidos están condicionados por los datos subjetivos de la autoevaluación de los pacientes <sup>(28)</sup>.

En cuanto a los efectos secundarios, el 48% de los pacientes tratados con Clorhexidina, manifestó alteraciones en el gusto <sup>(28)</sup>.

La revisión sistemática de Melo Manzi (2015) que incluye el anterior estudio de Sorensen et al (2008), determina una controversia en los artículos que analizan los enjuagues de este agente como intervención, por lo que no se puede concluir que sea efectivo en la prevención de la MO <sup>(33)</sup>. Aunque destaca que en pacientes con neutropenia que utilizaron el enjuague con clorhexidina, hubo una reducción de la concentración de microorganismos de su cavidad oral <sup>(33)</sup>. Las revisiones sistemáticas de Tejada et al (2010) y Potting et al (2006) analizan una serie de estudios que evalúan la Clorhexidina como medida profiláctica para la MO, no encontrando resultados concluyentes para apoyar o rechazar la efectividad de esta medida <sup>(31,40)</sup>.

El ECA de Sorensen et al (2008) coincide con los datos de esta última revisión, en que los pacientes tratados con este antiséptico manifestaron alteraciones en el gusto como la sensación de sabor amargo y añade otras molestias como la decoloración dental y sensación desagradable, datos suficientes para recomendar otro tipo de agentes como el agua estéril, suero fisiológico o bicarbonato sódico <sup>(40)</sup>.

La guía de práctica clínica de Rubenstein et al (2004) no recomienda el uso de la clorhexidina en la prevención de la MO en aquellos pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, ya que no existe ninguna evidencia clínica acerca de la eficacia de este agente en la prevención de la MO <sup>(34)</sup>. A pesar de ello, si recomienda el uso de este agente como parte de un protocolo de cuidado oral por sus propiedades antifúngicas y antiplaca <sup>(34)</sup>.

### **5.3.2. Povidona Yodada**

Se trata de una disolución de povidona y yodo, empleada frecuentemente como desinfectante y antiséptico.

La revisión sistemática de Tejada et al (2010), incluye un estudio que analiza el enjuague de Povidona Yodada sin alcohol, en la prevención de la MO inducida por radioterapia, concluyendo que la efectividad de este agente no es superior a la del suero salino <sup>(31)</sup>. A similares conclusiones llega la revisión sistemática de Worthington et al (2013), analizando un estudio de la Povidona en contraposición al agua estéril <sup>(32)</sup>.

Los hallazgos de la revisión sistemática de Potting et al (2006), indican que puede reducir la severidad y duración de la MO, aunque menciona su peligrosidad en caso de ingestión accidental, pudiendo provocar hipertiroidismo <sup>(40)</sup>.

## 6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

En términos generales esta revisión crítica de la literatura permite observar que existen diversas medidas no farmacológicas para la prevención de la MO. Su efectividad está en un claro proceso de estudio y se precisa de una mayor evidencia científica para su inequívoca recomendación.

La crioterapia oral, es una de las medidas más analizadas en la literatura. De fácil administración y disponibilidad, su eficacia basada en la vasoconstricción local, ha quedado demostrada en la prevención de MO relacionada con agentes antineoplásicos de vida media corta, tales como el 5-FU, no habiéndose encontrado estudios realizados en pacientes sometidos a radioterapia. Debido al frío local, algunas personas pueden padecer entumecimiento bucal y dolor de cabeza. Finalmente, resaltar la importancia de que el hielo tenga el tamaño y la movilidad adecuados para evitar lesiones en la cavidad oral.

En relación a las terapias naturales analizadas no existe evidencia científica clara que demuestre su eficacia en la prevención de la MO. Sin embargo, después de analizar estas medidas en pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, se concluye que tanto la miel, melaza de morera negra, silimarina, propóleo y el polen de palmera datilera, poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, epitelizantes y antibacterianas beneficiosas para la protección de la mucosa oral. Existe contraindicación de la ingesta de propóleo en pacientes alérgicos a productos derivados de las abejas, por causar reacciones anafilácticas graves.

Respecto al enjuague de clorhexidina, los resultados hallados demuestran una gran controversia, no pudiéndose apoyar o rechazar dicha medida como profilaxis en la MO, además su uso está desaconsejado en pacientes sometidos a radioterapia en cabeza y cuello.

La efectividad del enjuague de povidona yodada no resulta superior a los realizados con agua estéril o suero salino, siendo peligrosa su ingestión accidental pudiendo causar hipertiroidismo.

Las limitaciones que pueden explicar la baja calidad de los resultados obtenidos en los estudios residen en su mayoría en los reducidos tamaños muestrales; estudios piloto y ensayos clínicos de baja calidad metodológica; imposibilidad de integrar un formato doble-ciego; dificultad para desarrollar un placebo y mala realización del seguimiento.

Con respecto a las escalas, la mayoría de estudios emplearon la OMS o NCI, excepto uno que utilizó la OMAS. Cabe destacar que las escalas utilizadas están condicionadas por la subjetividad de los pacientes ya que contemplan ítems como el dolor.

También ha quedado reflejada la necesidad de realizar ensayos de adecuado diseño metodológico acerca de todas las ramas del árbol categorial.

En resumen, desde la perspectiva ética es necesaria una reflexión sobre la responsabilidad de los profesionales de enfermería ante las medidas preventivas y educativas, que han de estar

basadas en la evidencia científica para procurar un beneficio al paciente, reduciendo el impacto de este EA. El análisis de la efectividad de estas medidas no farmacológicas es una herramienta útil que favorece el autocuidado de los pacientes oncológicos y su calidad de vida, promoviendo el principio de beneficencia.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Oncología: atención de enfermería en el tratamiento del cancer. In: Brunner y Suddarth Enfermería medicoquirúrgica. 12th ed. Barcelona: thePoint; 2012. p. 336–94.
2. OMS: Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Cáncer [Internet]. World Health Organization; 2017 [acceso 2 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017; 19(7): p. 799–825.
4. Lopez de Munain A, Audicana C, Larrañaga N. Cáncer en la Comunidad Autónoma de Euskadi: 2000-2015 [Internet]. 2017. [acceso 2 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros\\_cancer/es\\_def/adjuntos/CANCER2000\\_2015.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/CANCER2000_2015.pdf)
5. NHI: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [acceso 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
6. Lucendo Villarín AJ, Polo Araujo L, Noci Belda J. Cuidados de enfermería en el paciente con cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia. Enfermería Clínica. 2005;15(3): p. 175–9.
7. Stephens FO, Aigner KR. Treating Cancer. In: Basics of Oncology. Springer; 2009. p. 87–118.
8. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Tratamientos: Quimioterapia [Internet]. 2015 [acceso 7 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Quimioterapia/Paginas/Quees.aspx>
9. Organización Mundial de la Salud. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Versión 1.1 Informe Técnico Definitivo. [Internet]. 2009 [acceso 2 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)
10. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. Rev Fac Odontol Univ Antioquia. 2007; 18(2): p. 84–92.
11. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncol. 2010; 46(6): p. 452–6.

12. Schmidt Santos RC, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Comodo Segreto HR. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Da Esc Enferm Da Usp.* 2011; 45(6): p. 1336–42.
13. Eilers J, Million R. Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients With Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007; 23(3): p. 201–12.
14. Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am J Heal Pharm.* 2013; 70(12): p. 1025–32.
15. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009; 45(12): p. 1015–20.
16. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck.* 2003; 25(12): p. 1057–70.
17. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5): p. 412–21.
18. Haas ML. Oral Mucositis in Radiation/Chemotherapy: Treatment Similarities. *Oncol nurse Ed.* 2009;23(8): p. 23–7.
19. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(4):562–8.
20. Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):341–9.
21. Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Peres de Oliveira P. Prevention and Treatment of Mucositis At an Oncology Outpatient Clinic: a Collective Construction. *Texto Context - Enferm.* 2016; 25(1):p. 1–9.
22. Medeiros F, Pimentel I, Firmino F. Prevenção e tratamento da mucosite oral. *Rev enferm.* 2010; 18(1): p. 67–74.
23. Carlotto A, Hogsett VL, Maiorini EM, Razulis JG, Sonis ST. The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: Review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31(9): p. 753–66.

24. Colegio de Enfermería Española. Código Deontológico de la Enfermería Española.
25. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment : oral cryotherapy ( Review ). Chocrane database Syst Rev. 2015; (12):CD011552.
26. Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2012; 16(4): p. 339–44.
27. Karagözoğlu Ş, Ulusoy MF. Chemotherapy: The effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. J Clin Nurs. 2005;14(6):754–65.
28. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. Cancer. 2008; 112(7): p. 1600–6.
29. Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer. 2016; 24(10): p. 4393–8.
30. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. Eur J Oncol Nurs. 2007; 11(1): p. 60–5.
31. Tejada Domínguez, F.J. Ruiz Domínguez MR. Mucositis Oral : Decisiones Sobre El Cuidado Bucal En Oral Mucositis : Decisions Regarding the Oral Care of Patients Under. Enferm glob. 2010; (18): p. 1–22.
32. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ( Review ). Cochrane Database Syst Rev 2011; (4).
33. De Melo Manzi N, De Campos RC, Diniz dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: Systematic review. J Adv Nurs. 2016; 72(4): p. 735–46.
34. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST . Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004; 100(9): p. 2026–46.

35. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2009; 123(2): p. 223–8.
36. Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med.* 2017; 23(12): p. 971–9.
37. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phyther Res.* 2016; 30(11): p.1879–85.
38. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care.* 2017; 26(6): p. 1–8.
39. Elkerm Y, Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: A pilot study. *Integr Cancer Ther.* 2014; 13(6): p. 468–72.
40. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006; 15(5): p. 431–9.

## 8. ANEXOS

## 8.1. ANEXO 1: Tipos de agentes antineoplásicos que pueden producir Mucositis Oral

Alkylating agents	Anthracyclines	Antibiotics	Antimetabolites	Taxanes	Vinca alkaloids
Busulfan	Daunorubicin	Actinomycin D	Cytosine arabinoside	Docetaxel	Vinblastine
Cyclophosphamide	Doxorubicin	Amsacrine	5-Fluorouracil	Paclitaxel	Vincristine
Mechlorethamine	Epirubicin	Bleomycin	Hydroxyurea		Vinorelbine
Procarbazine		Mithromycin	Methotrexate		
Thiotepa		Mitomycin	6-Mercaptopurine		
			6-Thioguanine		

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003;25(12):1057–70.

## 8.2. ANEXO 2: Escalas utilizadas para la valoración de la Mucositis Oral

### 8.2.1. Escala desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Escala Scale	Grado 0 Grade 0	Grado 1 Grade 1	Grado 2 Grade 2	Grado 3 Grade 3	Grado 4 Grade 4
<b>OMS** WHO</b>	Normalidad <i>Normality</i>	Eritema generalizado Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal <i>Generalized erythema (painless pink mucosa with abundant saliva and normal voice function)</i>	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero  <i>Erythema involving small ulcerations and preserved solid swallowing capacity</i>	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Se mantiene la capacidad de deglutir líquidos. Dolor. Dificultad para hablar. <i>Extensive ulcers with edematous gingival tissue and thick saliva, preserved liquid swallowing capacity, pain and speech difficulties</i>	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposibilidad de deglutir. Soporte enteral o parenteral. Dolor muy extenso. Very extensive ulcers with bleeding gums, infections, the absence of saliva, incapacity to swallow, and intense pain.

### 8.2.2. Escalas desarrolladas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

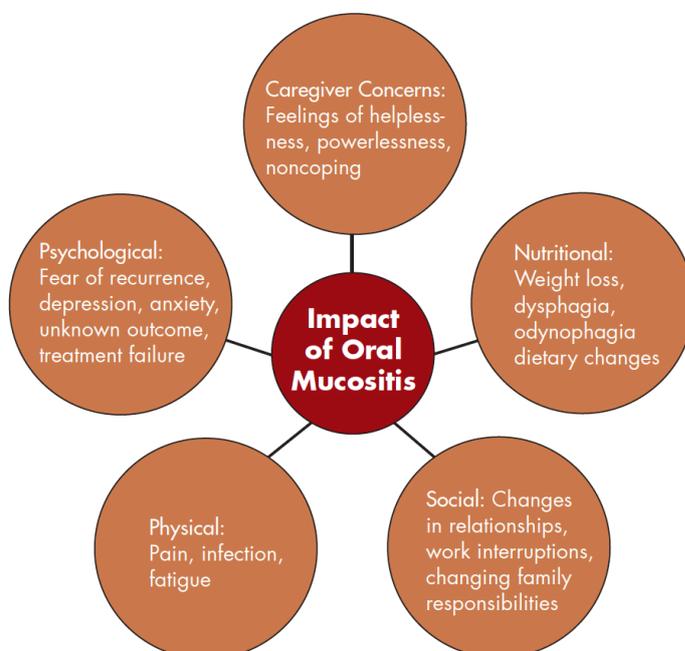
Escala Scale	Terapia antineoplásica <i>Antineoplastic therapy</i>	Grado 0 Grade 0	Grado 1 Grade 1	Grado 2 Grade 2	Grado 3 Grade 3	Grado 4 Grade 4
NCI-CTC	QT QT	Ninguno None	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones <i>Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer o tragar. <i>Painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación intravenosa. <i>Painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration</i>	Ulceración severa o requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica. <i>Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation</i>
NCI-CTC	RT RT	Ninguno None	Eritema mucoso <i>Erythema of the mucosa</i>	Lesiones pseudomembranosas irregulares, generalmente de 1,5 cm. de diámetro y no contiguas. <i>Patchy pseudomembranous reaction (patches generally ≤ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)</i>	Lesiones pseudomembranosas confluentes, y generalmente mayores de 1,5 cm. de diámetro. <i>Confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally &gt; 1.5 cm in diameter)</i>	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones. <i>Necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion</i>

### 8.2.3. Escala desarrollada por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Escala Scale	Terapia antineoplásica Antineoplastic therapy	Grado 0 Grade 0	Grado 1 Grade 1	Grado 2 Grade 2	Grado 3 Grade 3	Grado 4 Grade 4
RTOG/EORTC	RT RT	Sin cambios No change over baseline	Eritema Dolor leve que no requiere analgesia. Injection; may experience mild pain not requiring analgesic	Mucositis parcheada. Sangrado inflamatorio. Dolor moderado que requiere analgesia. Patchy mucositis that may produce inflammatory serosanguinitis discharge; may experience moderate pain	Mucositis confluyente. Dolor severo Confluent fibrinous mucositis; may include severe pain requiring narcotic	Ulceración. Hemorragia. Necrosis. Ulceration, hemorrhage, or necrosis

López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10(5):412–21.

### 8.3. ANEXO 3: Impacto de la Mucositis Oral



Haas ML. Oral Mucositis in Radiation/Chemotherapy: Treatment Similarities. Oncol nurse Ed. 2009;23(8):23–7

#### 8.4. ANEXO 4: TABLA DE CONCEPTOS Y PALABRAS CLAVE

<b>Objetivo:</b> Analizar la efectividad de diferentes medidas no farmacológicas dirigidas a la prevención de la mucositis oral en pacientes oncológicos sometidos a tratamientos de Radioterapia y/o Quimioterapia.			
<b>Concepto</b>	<b>Sinónimos (lenguaje natural)</b>	<b>Inglés</b>	<b>Descriptor (Lenguaje controlado)</b>
Mucositis oral	Estomatitis	Oral Mucositis Stomatitis	- <b>Medline:</b> Stomatitis - <b>Cinhal</b> Stomatitis - <b>Cochrane:</b> Stomatitis - <b>Cuiden:</b> Stomatitis
Prevención		Prevention	- <b>Medline:</b> Primary prevention - <b>Cinhal</b> Primary prevention - <b>Cochrane</b> Primary prevention - <b>Cuiden:</b> Prevención primaria
Radioterapia		Radiotherapy	- <b>Medline:</b> Radiotherapy - <b>Cinhal</b> Radiotherapy - <b>Cochrane</b> Radiotherapy
Quimioterapia	Agentes antineoplásicos	Chemotherapy	- <b>Medline:</b> Drug Therapy
Crioterapia	Escamas de hielo	Cryotherapy Oral cooling Ice chips	- <b>Medline:</b> Cryotherapy - <b>Cinhal</b> Cryotherapy
Miel		Honey	- <b>Medline:</b> Honey - <b>Cinhal</b> Honey - <b>Cochrane:</b> Honey - <b>Cuiden:</b> Miel
Silimarina		Silymarin	- <b>Medline</b> Silymarin
Polen de palmera datilera		Date Palm Pollen	- <b>Medline</b> Pollen
Propóleo		Propolis	- <b>Medline:</b> Propolis - <b>Cinhal:</b> Propolis

8.5. ANEXO 5: TABLA DE PROCESO DE BÚSQUEDA DE LA BIBLIOGRAFÍA

BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BUSQUEDA	Nº Rtdos OBTENIDOS	OBSERVACIONES	ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT	Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA	Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)
1ª MEDLINE	Oral mucositis AND Radiotherapy AND Chemotherapy	<b>43 resultados</b>	Búsqueda <u>válida</u> . Se procede a realizar una selección de los resultados.	8 *16 no responden al O.G *19 no responden a los C.I	7 * 1 no está a texto completo	7	0
2ª MEDLINE	(Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention	469 resultados	Búsqueda no válida. Demasiado amplia, por lo que decido establecer límites.	-	-	-	-
3ª MEDLINE	(Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention LIMIT TO (last 10 years and full text)	<b>92 resultados</b>	Búsqueda <u>válida</u> . Se procede a realizar una selección de los resultados. * 21 de los artículos han aparecido en búsquedas anteriores.	5 *29 no corresponden al O.G *37 no cumplen con los C.I	5	2	<b>1</b> * 2 tienen poca evidencia científica
4ª MEDLINE	(Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention AND Cryotherapy	<b>20 resultados</b>	Búsqueda <u>válida</u> . Se procede a realizar una selección de los resultados. * 5 de los artículos han aparecido en búsquedas anteriores	3 * 5 no responden al O.G * 7 no cumplen con los C.I	3	0	<b>2</b> * 1 tiene poca evidencia científica

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>ECUACIÓN DE BUSQUEDA</b>	<b>Nº Rtdos OBTENIDOS</b>	<b>OBSERVACIONES</b>	<b>ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT</b>	<b>Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA</b>	<b>Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)</b>
5ª MEDLINE	Pollen AND (Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention	1 resultado	El artículo que aparece ya ha sido seleccionado previamente.	-	-	-	-
6ª MEDLINE	Black mulberry molasses AND (Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention * Black mulberry molasses no aparecía como palabra clave en la base de datos.	0 resultados	Búsqueda no válida. Se seleccionó un artículo sobre esta medida en Cochrane library.	-	-	-	-
7ª MEDLINE	Silymarin AND (Oral mucositis OR Stomatitis) AND prevention	1 resultado	El artículo que aparece ya ha sido seleccionado previamente.	-	-	-	-

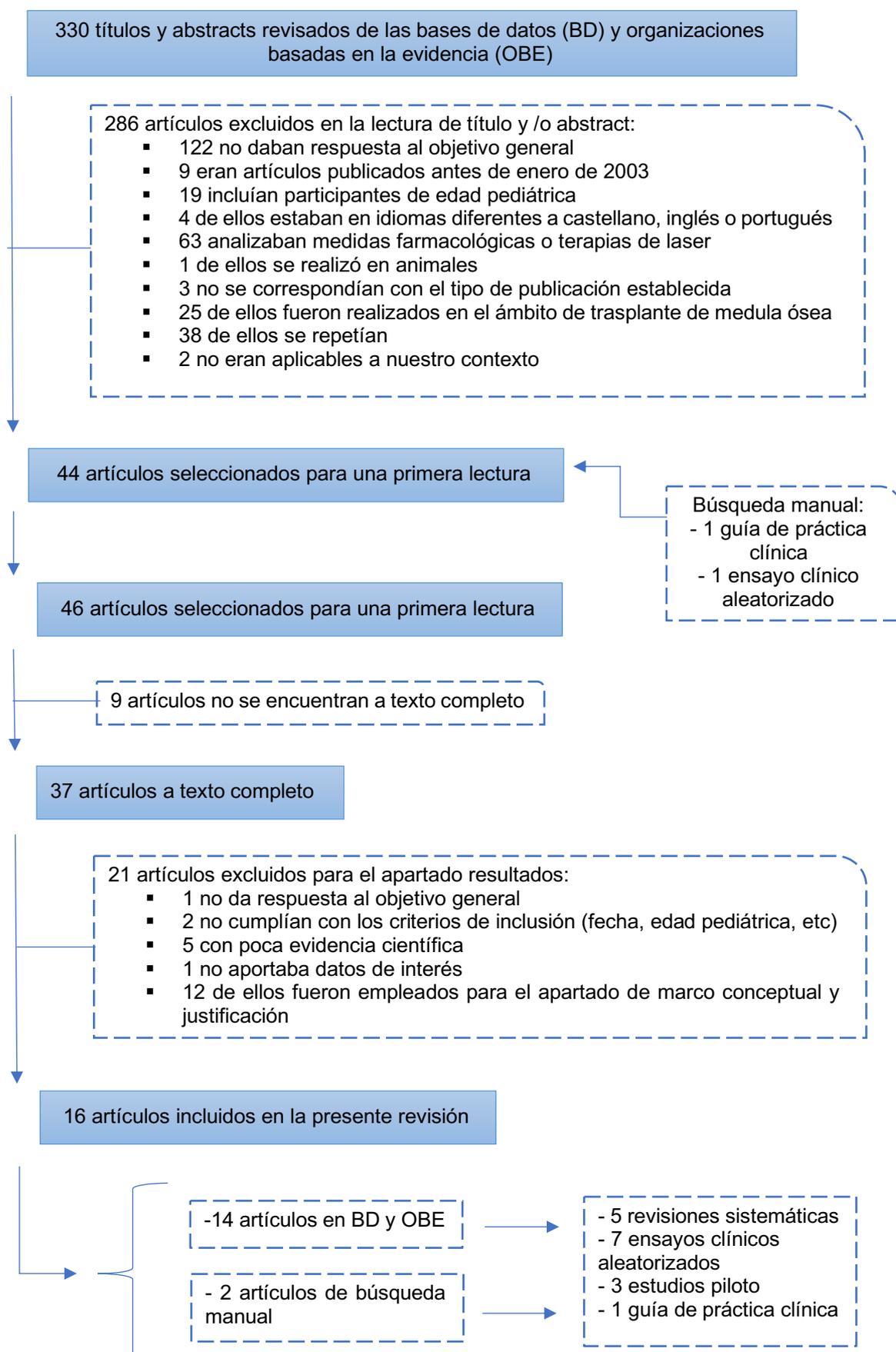
BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	Nº Rtdos OBTENIDOS	OBSERVACIONES	ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT	Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA	Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)
1ª CIHNAL	(Cryotherapy OR ice OR cold therapy) AND (stomatitis OR oral mucositis) AND prevention	<b>38 resultados</b>	Búsqueda <u>válida</u> . Se procede a realizar una selección de los resultados. * 10 de los artículos han aparecido en búsquedas anteriores	8 * 12 no responden al O.G * 8 no cumplen con los C.I	5 * 3 no están a texto completo	0	<b>1</b> * 2 poca evidencia científica * 2 no cumplen CI
2ª CINHAL	Honey AND (Stomatitis OR oral mucositis) AND prevention	8 resultados	<u>Búsqueda no efectiva</u> ya que 6 de los artículos que aparecen son duplicados y 2 no corresponden al O.G.	-	-	-	-
3ª CINHAL	(Chlorhexidine mouthwash OR mouthrinse) AND (Stomatitis OR oral mucositis) AND prevention	<b>7 resultados</b>	Búsqueda <u>válida</u> , aunque reducida. Se procede a realizar una selección de los resultados. * 1 de los artículos ha aparecido en anteriores búsquedas	1 *3 no responden al objetivo *2 no cumplen con C.I	1	0	<b>1</b>
4ª CINHAL	Propolis AND (Stomatitis OR oral mucositis) AND prevention	<b>2 resultados</b>	Búsqueda muy reducida. 1 de los artículos responde al objetivo general, el otro es una publicación periódica.	1	1	0	<b>1</b>

BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	Nº Rtdos OBTENIDOS	OBSERVACIONES	ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT	Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA	Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)
1ª CUIDEN	(Mucositis OR estomatitis) AND prevención primaria	<b>45 resultados</b>	Búsqueda válida. Se procede a realizar una selección de los resultados. * 1 de los artículos ha aparecido en anteriores búsquedas	10 * 29 no responden al O.G * 5 no cumplen CI	5 * 5 no están a texto completo	3	<b>1</b>  * 1 No aporta datos de interés
2ª CUIDEN	((Mucositis OR estomatitis) AND prevención primaria) AND Miel	0 resultados	Búsqueda no válida ya que no se encuentra ningún resultado.	-	-	-	-

PRÁCTICA BASADA EN LA EVIDENCIA	ECUACIÓN DE BUSQUEDA	Nº Rtdos OBTENIDOS	OBSERVACIONES	ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT	Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA	Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)
1ª THE COCHRANE LIBRARY	Stomatitis AND prevention LIMIT TO (2011-2017)	<b>83 resultados</b>	Búsqueda válida. Se procede a realizar una selección de los resultados.	8 * 28 no corresponden al O.G *45 no cumplen con C.I *2 no aplicables	8	0	<b>7</b>  * 1 no cumple con el OG
2ª THE COCHRANE LIBRARY	Povidone-iodine AND (Stomatitis AND prevention)	5 resultados	Búsqueda no válida y muy escasa, la mayoría de los artículos son muy antiguos y no cumplen los criterios de inclusión de fecha de publicación.	-	-	-	-
UPTODATE	Oral mucositis AND prevention	-	-	1	1	-	No se selecciona, no aporta datos útiles.

BÚSQUEDA MANUAL	ECUACIÓN DE BUSQUEDA	Nº Rtdos OBTENIDOS	OBSERVACIONES	ARTÍCULOS VÁLIDOS POR TÍTULO / TÍTULO +ABSTRACT	Rtdos QUE PASAN A LECTURA COMPLETA	Rtdos ÚTILES PARA EL APARTADO DE MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	Rtdos A INTEGRAR EN EL TFG (APARTADO RESULTADOS)
REVISTA CÁNCER DE LA AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS)	"Oral mucositis"	-	-	1	1	0	<b>1 GPC</b>
GOOGLE ACADEMICO	"Honey in the prevention of oral mucositis head and neck cancer"	-	-	1	1	0	<b>1 ECA</b>

## 8.6. ANEXO 6: DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE LA LITERATURA



## 8.7. ANEXO 7: TABLA DE RESULTADOS DE LA LECTURA CRÍTICA

### 8.7.1. ANEXO 7.1: ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LA LECTURA CRÍTICA

1	Katrancı N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. <i>Eur J Oncol Nurs.</i> 2012; 16(4): p. 339–44.
2	Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. <i>Eur J Oncol Nurs.</i> 2007; 11(1): p. 60–5.
3	Karagözoğlu Ş, Ulusoy MF. Chemotherapy: The effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. <i>J Clin Nurs.</i> 2005;14(6):754–65.
4	Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. <i>J Altern Complement Med.</i> 2017; 23(12): p. 971–9.
5	Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. <i>Cancer.</i> 2008; 112(7): p. 1600–6.
6	Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. <i>Phyther Res.</i> 2016; 30(11): p.1879–85.
7	Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. <i>J Laryngol Otol.</i> 2009; 123(2): p. 223–8.
8	Elkerm Y, Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: A pilot study. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2014; 13(6): p. 468–72.
9	Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. <i>Support Care Cancer.</i> 2016; 24(10): p. 4393–8.
10	Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. <i>Eur J Cancer Care.</i> 2017; 26(6): p. 1–8.

8.7.2. ANEXO 7.2: GUIÓN DE LECTURA CRÍTICA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CUANTITATIVA

<b>ARTÍCULO:</b>			
Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2012; 16(4): p. 339–44.			
<b>Objetivos e hipótesis</b>	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Regular	¿Por qué? P: Pacientes en tratamiento con 5-Fu + Leucovorina (quimioterapia). I: La crioterapia oral. C: No aparece especificado. O: Prevención de la MO
<b>Diseño</b>	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Si	¿Por qué? Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, cuenta con un grupo control y un grupo intervención. El estudio busca analizar la efectividad de a crioterapia, por lo que de esta manera puede comparar ambos grupos. Además, existe una aleatorización de los participantes por lo que hay comparabilidad de grupos. El ensayo clínico aleatorizado es el que más sesgos controla.
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Si	¿Por qué? El objetivo es analizar la efectividad de la crioterapia, por lo que la aplican a un grupo determinado de participantes y la comparan con otro grupo al que se le aplica una intervención diferente. Se puede replicar la intervención realizada en el grupo experimento, aunque no hace demasiada referencia al cuidado rutinario del grupo control. No se indica que haya una formación específica para hacer la intervención.
<b>Población y muestra</b>	¿Se identifica y describe la población?	Si	¿Por qué? Indican que son pacientes sometidos a quimioterapia, en concreto los tratados con bolos de 5-FU + leucovorina.
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	No	¿Por qué? A pesar de tener una población diana y seleccionar aquellos participantes que cumplen con los requisitos de inclusión al estudio, no especifican como han calculado el tamaño muestral.

	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Si	¿Por qué? Sí, seleccionan aquellos adecuados para el estudio, después pasan un cuestionario de aquellos pacientes con características similares.
<u>Medición de las variables</u>	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Si	¿Por qué? Indican que los investigadores prepararon una serie de cuestionarios que abarcaban preguntas sobre: genero, nivel de educación, tabaquismo, enfermedades de interés. El grado de MO fue medido con la escala de la OMS. También utilizaron un programa informático para la recolección de datos: SPSS.
<u>Control de Sesgos</u>	Si el estudio es de efectividad/relación: Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Si	¿Por qué? No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ).
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada?	No	¿Por qué? No indican que haya un ciego en el investigador. Existe una imposibilidad de realizar el ciego del participante por el tipo de intervención que se lleva a cabo.
<u>Resultados</u>	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Si	¿Por qué? Expone los resultados obtenidos y compara ambos grupos, además de responder a las hipótesis planteadas.
<u>Valoración Final</u>	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Si	¿Por qué? A pesar de los sesgos: no hay ciego del participante ni del investigador. Este estudio responde al objetivo del trabajo y aporta información relevante. La mayoría de los estudios relacionados con el empleo de la crioterapia incurren en el mismo sesgo.

8.7.3. ANEXO 7.3: TABLA CON LOS ARTÍCULOS CRITICADOS

	Crterios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Objetivos e hipótesis</b>	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	No	No	No	No	Si	No	Si	No	Si	Si
<b>Diseño</b>	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Si									
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Si									
<b>Población y muestra</b>	¿Se identifica y describe la población?	Si									
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Si									
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No
<b>Medición de las variables</b>	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Si									
<b>Control de Sesgos</b>	Si el estudio es de efectividad/relación: Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Regular
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada?	No	Si	No	No	Si	Si	No	No	Si	No

<b>Resultados,</b>	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Si									
<b>Valoración Final</b>	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Si									

## 8.8. ANEXO 8: TABLA RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

<b>MUCOSITIS ORAL: DECISIONES SOBRE EL CUIDADO BUCAL EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA CONFORME A LA EVIDENCIA.</b>	
FUENTE	Cuiden.
AUTOR/ES	Tejada Domínguez FJ, Ruiz Domínguez MR.
AÑO/PAIS	España, 2010.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática de la literatura.
OBJETIVO	Identificar las mejores evidencias en relación a la prevención y/o disminución de la severidad de la MO en pacientes tratados con <b>quimioterapia y/o radioterapia</b> .
TIPO DE PACIENTE	Participantes con cáncer en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.
MUESTRA	67 ensayos clínicos
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Crioterapia (escamas de hielo):</b> se analizan 4 artículos en total. <ul style="list-style-type: none"> <li>o 3 de los ECAs, evaluaron el empleo del frío sobre la mucosa oral durante la administración de agentes antineoplásicos (5-FU) en bolo. Existen beneficios relacionados con la prevención, severidad y duración de la MO. La crioterapia resulta beneficiosa en la prevención y/o disminución de la gravedad de la MO.</li> <li>o Otro de los estudios, con una muestra de 178 pacientes, evalúa la diferencia entre la aplicación de escamas de hielo durante 30 o 60 minutos en el tratamiento con 5-FU, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa. Como conclusión: agente preventivo y económico en aquellos pacientes que reciben bolos de 5-Fu, durante 30 minutos y 5 minutos antes de la administración de este agente. No se ha comprobado su efectividad en pacientes sometidos a radioterapia.</li> </ul> </li> <li>- <b>Manzanilla:</b> propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antifúngicas.</li> <li>- <b>Clorhexidina:</b> ninguno de los 7 ensayos clínicos que han analizado concluyen nada relevante, por lo que no se puede apoyar o rechazar que este antiséptico funcione mejor que otros como medida profiláctica. Otra revisión sistemática analizada concluye que los enjuagues de clorhexidina en contraposición con el agua o suero salino son igual de efectivos.</li> <li>- <b>Povidona yodada:</b> hallan 2 estudios que comparan la aplicación de la povidona con agua estéril/ suero salino, concluyendo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.</li> <li>- <b>Miel:</b> se destacan sus altas propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa oral.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Mucositis oral, Radioterapia, Quimioterapia, Higiene bucal, Cuidado oral y recomendaciones.

<b>EVALUATION OF THE EFFECT OF CRYOTHERAPY IN PREVENTING ORAL MUCOSITIS ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY - A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.</b>	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Katraci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A.
AÑO/PAIS	Turquía, 2012.
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico controlado aleatorizado.
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de la crioterapia en la prevención de la mucositis oral, en aquellos pacientes que reciben tratamiento con <b>quimioterapia</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico con 5-FU y leucovorina (ácido folínico).
MUESTRA	60 pacientes, 30 en el grupo control y 30 en el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se evalúa el grado de MO con la ayuda de la escala diseñada por la OMS a los 7, 14 y 21 de haber recibido el tratamiento con 5-FU.</li> <li>- 7° día: El 83,4% de los pacientes en grupo experimento presenta MO grado 0, el 13,3% grado 1, el 3,3% grado 2 y ninguno presenta MO grados 3 o 4 (ningún participante del grupo control presenta MO grado 4). Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.</li> <li>- 14° día: El 60% de los pacientes en grupo experimento presentó grado 0 de MO, el 23,3% grado 1, el 13,3% grado 2, el 3,3% grado 3, ninguno presentó grado 4 de MO. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.</li> <li>- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el 21° día. Esto puede ser debido a la falta de higiene oral en parte de los participantes que no recibieron una implementación de cuidado bucal.</li> <li>- Existe evidencia que apoya que la crioterapia, la aplicación de cubitos de hielo en la mucosa oral durante la administración de agentes antineoplásica reduce la incidencia y la severidad de la MO.</li> <li>- La aplicación de crioterapia provoca una vasoconstricción que le aduce el flujo sanguíneo de la mucosa oral lo que implica una concentración local menor de agentes quimioterápicos.</li> <li>- En el presente estudio se administraron cubitos de hielo al grupo experimental durante un total de 30 minutos, basándose en la vida media del fármaco, siendo distribuidos de la siguiente manera: 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después.</li> <li>- Ninguno de los pacientes reportó molestias, por lo que se puede concluir que la crioterapia es un método sencillo, barato, seguro y práctico que puede prevenir la aparición de MO en aquellos pacientes que reciben tratamiento con agentes antineoplásicos de vida corta como el 5-FU.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, Oral mucositis, Cryotherapy, patients, nursing.

EFFECT OF ORAL SILYMARIN ADMINISTRATION ON PREVENTION OF RADIOTHERAPY INDUCED MUCOSITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G
AÑO/PAIS	Irán, 2016.
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y placebo.
OBJETIVO	Evaluar la eficacia de la silimarina oral en la prevención de la MO inducida por <b>radioterapia</b> , en aquellos pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes de entre 18-65 años, diagnosticados de algún cáncer de cabeza y cuello que van a ser tratados por primera vez con radioterapia (dosis 50-70Gy).
MUESTRA	30 pacientes, 15 grupo control y 15 grupo experimento. Finalmente se analizaron 13 pacientes en grupo experimento y otros 14 en el grupo control.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se utilizó extracto seco obtenido del <i>Silybum marianum</i> (<i>cardo lechoso</i>) que pertenece a la familia del <i>cardo mariano</i>. La silimarina cuenta con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 420 mg de silimarina preparada en tabletas, repartida en 3 tomas, desde el primer día con el tratamiento radioterápico hasta después de 6 semanas. Dichas tabletas (con silimarina o placebo) fueron bien toleradas por todos los pacientes.</li> <li>- Las puntuaciones obtenidas tras pasar las escalas de la OMS y la NCI-CTC, fueron mucho menores en el grupo experimento que en el control.</li> <li>- Ninguno de los pacientes tratados con silimarina obtuvo un grado 4 de MO</li> <li>- A pesar de la progresión de la MO en ambos grupos durante el tratamiento radioterápico, la silimarina causa un retraso en su aparición y reduce su severidad.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Silymarin, mucositis, head and neck cancer, radiotherapy, <i>Silybum marianum</i>

<b>PROPHYLAXIS FOR MUCOSITIS INDUCED BY AMBULATORY CHEMOTHERAPY: SYSTEMATIC REVIEW.</b>	
FUENTE	Medline.
AUTOR/ES	Natália de Melo Manzi, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira y Paula Elaine Diniz dos Reis
AÑO/PAIS	Brasil, 2015.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática de la literatura.
OBJETIVO	Revisar la literatura con diferentes ECAs sobre intervenciones encaminadas a la profilaxis de la MO inducida por los <b>agentes antineoplásicos</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento con agentes antineoplásicos y con riesgo de padecer MO.
MUESTRA	23 ECAs.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Crioterapia:</b> La mayoría de los artículos analizados concluyen que esta intervención es efectiva en la prevención de la MO en pacientes que reciben tratamiento con 5-FU. No se describe la cantidad de hielo que se requiere, pero se menciona que tiene que ser de fácil movimiento dentro de la cavidad oral. Se recomienda mantener cubitos de hielo en la cavidad oral aproximadamente unos 30 minutos (MASCC Guideline). Hay que tener en cuenta que en aquellos ensayos en los que se analiza esta intervención no puede haber ciego del participante.</li> <li>- <b>Clorhexidina:</b> existe una controversia en los artículos que incluyen los enjuagues de este agente como intervención, por lo que no se puede concluir que sea efectiva en la prevención de la MO.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, clinical trial, mucositis, nursing, prevention and control, systematic review.

THE EFFECTIVENESS OF COMMONLY USED MOUTHWASHES FOR THE PREVENTION OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS: A SYSTEMATIC REVIEW.	
FUENTE	Cinhal.
AUTOR/ES	Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T.
AÑO/PAIS	Países Bajos, 2006.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática de la literatura.
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de diferentes enjuagues en la prevención y mejora de la MO provocada por la <b>quimioterapia</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes en tratamiento con quimioterapia.
MUESTRA	7 ECAs con un total de 863 pacientes.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Enjuague de Clorhexidina:</b> encontraron 5 artículos que evaluaban su efectividad en la prevención de la MO. Destacan sus propiedades antibacterianas, absorción sistémica mínima y la habilidad de unirse a las superficies orales. En uno de los artículos en los que se comparaba la clorhexidina, la nistatina o ambos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo relacionado con la MO, aunque en el grupo que se enjuagaba con clorhexidina, las infecciones bacterianas y fúngicas aparecían menos. En otro, en el que comparaban este agente con agua estéril, no se encontraban diferencias significativas y recomendaban más el uso de agua estéril. En otro de los estudios analizados el grupo tratado con enjuagues de clorhexidina presenta antes MO que otros tratados con sal/bicarbonato en agua o con el “magic mouthwash”. Sus efectos secundarios: decoloración dental, sabor amargo, sensación desagradable; son suficientes para <u>recomendar otro tipo de agentes como el agua estéril, suero fisiológico o bicarbonato sódico</u>.</li> <li>- <b>Povidona Yodada:</b> los hallazgos indican que puede reducir la severidad y duración de la MO, pero puede ser peligrosa su ingestión accidental, pudiendo provocar hipertiroidismo. No se hace referencia a la prevención. Se necesitan más estudios.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Oral mucositis, chemotherapy, mouthwashes, clorhexidine, oral care.

<b>DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY OF CHLORHEXIDINE PROPHYLAXIS FOR 5-FLUOROURACIL-BASED CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS WITH NONBLINDED RANDOMIZED COMPARISON TO ORAL COOLING (CRYOTHERAPY) IN GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES.</b>	
FUENTE	Medline.
AUTOR/ES	Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S.
AÑO/PAIS	Dinamarca, 2008.
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
OBJETIVO	Evaluar la prevención de la MO utilizando clorhexidina en contraposición con placebo (suero salino) y crioterapia en pacientes tratados con <b>5-FU</b> con cánceres gastrointestinales.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cáncer gástrico o colorectal, que van a recibir tratamiento con 5-FU y tienen la mucosa oral sana.
MUESTRA	Un total de 206 pacientes: Grupo A: 73 → Enjuague clorhexidina Grupo B: 66 → Suero salino Grupo C: 67 → Crioterapia
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer estudio con doble ciego que evalúa la prevención de la MO con clorhexidina.</li> <li>- No se detectaron dolor de cabeza, ni trastornos del gusto, ni efectos en los dientes.</li> <li>- Tan solo el 23% de los pacientes del Grupo B (suero salino), no presentó ningún grado de MO. En cambio, la cifra ascendió a un 43% en los otros dos grupos de intervención.</li> <li>- La MO grado 3-4 apareció en 12% grupo A, 32% grupo B y 10% grupo C.</li> <li>- Duración de la MO en el grupo A fue de 3 días, en el grupo B de 5 y en el C de 1 día.</li> <li>- Hay una incidencia del 62% de MO en este estudio (mayor a la habitual de un 40% en pacientes tratados con 5-FU). El grado 3-4 fue también más habitual de lo esperado, con un 32% en el grupo B.</li> <li>- Crioterapia: barata, fácil y sin efectos secundarios severos. Por otro lado, su uso está limitado a agentes administrados en bolo o en infusiones de corta duración, como el 5-FU. Imposibilidad de aplicar el "ciego" en el grupo tratado con esta intervención.</li> <li>- Clorhexidina: se recomienda utilizar en la prevención de la MO en pacientes adultos con tumores sólidos y tratados con dosis convencionales, ya que no está restringida a utilizar con agentes quimioterápicos de corta vida media (como la crioterapia).</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Oral mucositis, clorhexidine, fluorouracil, cryotherapy.

<b>EFFECTIVENESS OF BLACK MULBERRY MOLASSES IN PREVENTION OF RADIOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS.</b>	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Demir Doğan M, Can G, Meral R.
AÑO/PAIS	Turquía, 2017.
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
OBJETIVO	Analizar la efectividad de la melaza de morera negra en la prevención de la MO en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes adultos (mayores de 18 años) que fueran a recibir <b>radioterapia</b> en la mucosa orofaríngea.
MUESTRA	80 pacientes en total: 42 para el grupo control y 38 para el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las propiedades de la melaza de morera negra son similares a las de la miel.</li> <li>- En la primera semana de tratamiento y el día 90 después del tratamiento con radioterapia, ninguno de los participantes experimentó MO. Ninguno de los pacientes desarrolló MO grado 4.</li> <li>- Aparecen los primeros casos de MO durante la 2 semana de tratamiento, en el grupo control. En cambio, en referencia al grupo experimento, los primeros casos se desarrollaron durante la 3ª semana con radioterapia.</li> <li>- La incidencia de MO fue mayor en el grupo control que en el experimental durante la 3ª, 4ª y 7ª semana. La severidad también fue mayor en el grupo control que en el experimental durante la 4ª y 6ª semanas.</li> <li>- La melaza de morera negra retrasa la aparición de MO y reduce su severidad. Por lo que es efectiva en su prevención, aun y todo, se requiere de la realización de más estudios.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Radiation therapy, mucositis, mulberry molasses, head and neck cancer.

<b>CHEMOTHERAPY: THE EFFECT OF ORAL CRYOTHERAPY ON THE DEVELOPMENT OF MUCOSITIS</b>	
FUENTE	Medline.
AUTOR/ES	Karagözoğlu Ş, Filiz Ulusoy M.
AÑO/PAIS	Turquía, 2005.
TIPO DE ESTUDIO	ECA
OBJETIVO	Investigar el efecto de la crioterapia oral en el desarrollo de la MO inducida por <b>quimioterapia</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cánceres relacionados con el aparato respiratorio y determinados regímenes de tratamiento quimioterápico.
MUESTRA	Muestra total de 60 pacientes: 30 para el grupo control y otros 30 para el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Único estudio hallado en el que los pacientes no están siendo tratados con 5-FU. Los agentes con los que se tratan los pacientes son: Etoposido, platinol, mitomicina y vinblastina.</li> <li>- No se han estandarizado los diferentes enfoques en la prevención y tratamiento de la MO, por lo que pueden variar de una institución a otra.</li> <li>- Los cubitos de hielo: con las esquinas redondeadas, tamaño con el que puedan moverse con facilidad. Importante que los participantes muevan los cubitos constantemente.</li> <li>- La crioterapia comenzó 5 mins antes de la infusión y tuvo una duración relacionada con el tiempo de infusión del fármaco antineoplásico que se iba a administrar a los pacientes.</li> <li>- La tasa de MO fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, y la gravedad de MO fue mayor en el grupo control.</li> <li>- La duración de MO también fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, siendo menor en el grupo experimento.</li> <li>- La crioterapia se ha popularizado como método barato y sencillo en la prevención de la MO, desarrollándose para la infusión rápida de algunos agentes quimioterápicos y disminuyendo su severidad.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, mucositis, nurses, nursing, oncology nursing, oral cryotherapy.

<b>CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CANCER THERAPY-INDUCED ORAL AND GASTROINTESTINAL MUCOSITIS.</b>	
FUENTE	Revista cáncer de la American Cancer Society (Búsqueda manual).
AUTOR/ES	Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST.
AÑO/PAIS	EE. UU, 2004.
TIPO DE ESTUDIO	Guía de Práctica clínica.
OBJETIVO	Establecer unas directrices en cuanto a la prevención, evaluación y tratamiento de la Mucositis.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cáncer en tratamiento con Quimioterapia y/o radioterapia.
MUESTRA	No presenta muestra.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Clorhexidina:</b> no se recomienda el uso de este agente en la prevención de la MO en aquellos pacientes sometidos a radioterapia con tumores de cabeza y cuello.</li> <li>- <b>Crioterapia:</b> se recomienda en aquellos pacientes que reciben bolos de 5-FU, 5 minutos antes de la infusión y durante 30 minutos. La vasoconstricción que produce el hielo local ayuda a que una menor cantidad de 5-FU alcance las células de la mucosa oral. La crioterapia no es útil en la prevención de la MO relacionada con otros agentes de vida media larga e infusiones continuas de 5-FU.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Stomatitis, oral mucositis, gastrointestinal mucositis, clinical practice guidelines.

<b>INTERVENTIONS FOR PREVENTING ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS WITH CANCER RECEIVING TREATMENT: ORAL CRYOTHERAPY (REVIEW)</b>	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG.
AÑO/PAIS	Reino Unido, 2015.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática de la literatura.
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de la crioterapia en la prevención de la MO.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con tumores sólidos en tratamiento con <b>5-FU</b> .
MUESTRA	14 ECAs con un total de 1280 participantes.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe evidencia que apoya que la crioterapia oral puede reducir el número de adultos que puedan tener MO de cualquier grado después de recibir 5-FU (un 39% de reducción).</li> <li>- Ventajas del uso de la crioterapia: disponibilidad, rentabilidad, fácil administración, seguridad (no hay efectos secundarios) y buena tolerancia por parte de los pacientes.</li> <li>- Crioterapia reduce la MO de cualquier grado (evidencia moderada).</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Este artículo no dispone de palabras clave.

INTERVENTIONS FOR PREVENTING ORAL MUCOSITIS FOR PATIENTS WITH CANCER RECEIVING TREATMENT (REVIEW)	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T
AÑO/PAIS	Reino Unido, 2013.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática.
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de agentes en la profilaxis de la mucositis oral en pacientes en tratamiento comparado con otras intervenciones: placebo o no tratamiento.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes en tratamiento con <b>radioterapia y quimioterapia</b> .
MUESTRA	131 ECAs con un total de 10.514 participantes.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Clorhexidina vs placebo/no intervención:</b> no existe evidencia clara de que la clorhexidina pueda ser eficaz en la prevención de MO.</li> <li>- <b>Crioterapia vs no intervención:</b> los seis ensayos (con riesgo de sesgos), proporcionan evidencia de que la crioterapia es efectiva para prevenir o reducir la severidad de la MO en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico y radioterápico.</li> <li>- <b>Miel vs no tratamiento:</b> la miel se asocia con un beneficio moderado relacionada con la prevención de algún grado de MO. Debido a los sesgos relacionados con los artículos hallados, se deben interpretar estos resultados con precaución.</li> <li>- <b>Povidona yodada vs suero salino:</b> no existe evidencia (de los dos estudios hallados) de que la Povidona yodada sea más o menos efectiva que el placebo en prevenir la MO.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Este artículo no dispone de palabras clave.

<b>PREVENTION OF 5-FLUOROURACIL-RELATED STOMATITIS BY ORAL CRYOTHERAPY: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY.</b>	
FUENTE	Cinhal.
AUTOR/ES	Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C.
AÑO/PAIS	Grecia, 2007.
TIPO DE ESTUDIO	ECA.
OBJETIVO	Analizar la eficacia de la crioterapia en la prevención y alivio de la MO causada por <b>5-FU</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cáncer que recibían el primer ciclo de 5-FU + leucovorín.
MUESTRA	76 pacientes: 40 en el grupo control y 36 en el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crioterapia 5 minutos antes, durante y 30 minutos después de la administración de 5-FU.</li> <li>- En el grupo experimento hubo muchos más pacientes que no desarrollaron MO (<math>p &lt; 0,01</math>).</li> <li>- Ningún paciente del grupo de crioterapia oral tuvo MO grado 4.</li> <li>- La crioterapia fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes. Seis de los pacientes que participaron en el estudio se quejaron de entumecimiento bucal y dolor de cabeza. Todo ello se resolvió con el fin de la crioterapia.</li> <li>- La crioterapia es una intervención simple y económica. <u>Además, no pone en peligro la eficacia de la quimioterapia ya que se basa en la vasoconstricción tópica oral.</u></li> <li>- La crioterapia inhibe la MO inducida por 5-FU.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Stomatitis, Ice cubes, cryotherapy, 5-FU.

<b>HONEY AS TOPICAL PROPHYLAXIS AGAINST RADIOCHEMOTHERAPY INDUCED MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER</b>	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN.
AÑO/PAIS	Egipto, 2009.
TIPO DE ESTUDIO	ECA
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de miel natural pura como profilaxis contra la MO inducida <b>por radioterapia y quimioterapia combinadas</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con tumores de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante.
MUESTRA	40 pacientes: 20 a grupo control y otros 20 en grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer estudio que evalúa la efectividad de una intervención en el tratamiento de quimioterapia + radioterapia. Los pacientes utilizaron enjuague de bencidamida (analgésico y antiinflamatorio no esteroideo).</li> <li>- Grupo intervención: ninguno de los pacientes desarrolló MO grado 4. 3 de los participantes desarrolló MO grado 3. La miel reduce la incidencia de los grados más graves de MO.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Head and neck neoplasms; radiotherapy; honey, mucositis.

<b>CHAMOMILE INFUSION CRYOTHERAPY TO PREVENT ORAL MUCOSITIS INDUCED BY CHEMOTHERAPY: A PILOT STUDY</b>	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Diniz dos Reis PE, Ciol MA, Santos de Melo N, Tadeu de Souza Fuigueiredo PT, Ferreira Leite A, De Melo Manzi N.
AÑO/PAIS	Brasil, 2016.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio piloto aleatorizado
OBJETIVO	Comparar si la crioterapia sola o la combinada con infusión de manzanilla son efectivas en la prevención y reducción de la intensidad de MO en pacientes con cáncer en tratamiento con 5-FU + Leuovorín.
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cánceres de tipo gástricos o colorrectales en tratamiento con 5-FU y leuovorín.
MUESTRA	38 pacientes: 18 en el grupo control y 20 en el grupo experimental o intervención.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tan solo el 30% de los participantes del grupo intervención desarrollaron MO. Y aquellos que la desarrollaron, nunca fue de tipo grado 2 o mayor.</li> <li>- Los pacientes tratados con crioterapia + manzanilla no desarrollaron ulceraciones y tuvieron menos dolor, comparados con los participantes del grupo control.</li> <li>- Todos los pacientes tuvieron hielo en su cavidad 5 minutos antes del inicio de la quimioterapia y durante 30 minutos.</li> <li>- El estudio concluye que la crioterapia + manzanilla reduce la incidencia de la MO, comparada con la crioterapia sola.</li> <li>- Posiblemente l manzanilla tenga efectos antiinflamatorios, inhibiendo la producción de "cyclooxygenasa-2".</li> <li>- LIMITACIONES: solo hay ciego del examinador, el ciego de los participantes es imposible (crioterapia + manzanilla). Poca muestra de pacientes.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Oral care, cryotherapy, chemotherapy, cáncer, oral mucositis.

DATE PALM POLLEN AS A PREVENTATIVE INTERVENTION IN RADIATION- AND CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS: A PILOT STUDY	
FUENTE	Cochrane.
AUTOR/ES	Elkerm Y, Tawashi R.
AÑO/PAIS	Egipto-Canadá, 2014.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio piloto
OBJETIVO	Analizar la efectividad de la palmera datilera en la prevención y tratamiento de la MO inducida por <b>radiación y quimioterapia</b> .
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cánceres de cabeza y cuello.
MUESTRA	20 pacientes: 10 para el grupo control y otros 10 para el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Palmera datilera contiene: lípidos naturales que actúan como agentes hidratantes; estradiol y otros que mejoran la microcirculación que combate el daño al ADN; triterpenoides que actúan como agentes antiinflamatorios y antibacterianos.</li> <li>- El estudio ha podido comprobar que la palmera datilera es efectiva en proteger las membranas mucosas de la quimioterapia y la radioterapia.</li> <li>- Además, hay una reducción significativa en la incidencia y severidad de la MO en el grupo que se trató con este agente.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Date palm pollen, radiation, chemotherapy, oral mucositis.

<b>PROPOLIS IN THE PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY: A PILOT RANDOMISED CONTROLLED TRIAL</b>	
FUENTE	Cinhal.
AUTOR/ES	Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG.
AÑO/PAIS	Italia, 2017.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio piloto aleatorizado y controlado.
OBJETIVOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar la seguridad, tolerancia y cumplimiento del tratamiento con extracto seco de propóleo en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que reciben quimioterapia (doxorubicina y ciclofosfamida).</li> <li>- La eficacia clínica del propóleo en la prevención de la OM inducida por quimioterapia.</li> <li>- Evaluar prospectivamente la incidencia y severidad de OM durante los diferentes ciclos de quimioterapia.</li> </ul>
TIPO DE PACIENTE	Pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento quimioterápico con Doxorubicina y ciclofosfamida.
MUESTRA	60 pacientes: 30 en el grupo control y otros 30 en el grupo experimento.
HALLAZGOS DE INTERÉS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Único estudio hallado con Ca mama (pacientes mujeres).</li> <li>- Se explica el tamaño muestral requerido en el estudio.</li> <li>- Propóleo asociado a enjuague de bicarbonato (recomendado en el hospital donde se llevó a cabo la intervención), en grupo intervención.</li> <li>- Variables sociodemográficas de los pacientes son estadísticamente no significativas. Solo el peso ya que en uno de los grupos hay una persona con obesidad.</li> <li>- Ninguno de los pacientes en el grupo experimento desarrolló grados de MO mayores al grado 1.</li> </ul>
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, chemotherapy adverse effects, complementary therapies, oral mucositis, propolis.

### 8.9. ANEXO 9: ARBOL CATEGORIAL

