
EFFECTIVIDAD DE MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

TRABAJO FIN DE GRADO
Revisión Crítica de la Literatura

Autora: Lucía Corvo Miguel

Directora: Milagros Fernández Córdoba

Curso académico: 2021 – 2022

Número de palabras: 7209

Escuela Universitaria de Enfermería de

Vitoria – Gasteiz, 25 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a *mi directora Mila*, por haberme proporcionado su orientación, ayuda y motivación en la elaboración de este Trabajo Fin de Grado.

A *mis padres y mi hermana*, por su paciencia y apoyo incondicional durante este camino de aprendizaje, acompañándome en cada uno de mis logros y, también, en los momentos más complicados. Gracias por confiar siempre en mí; por enseñarme que las metas se pueden alcanzar con dedicación, esfuerzo y constancia.

A *mi abuelo*, por transmitirme, directa e indirectamente, que debo luchar por mis sueños; por aferrarse a la vida y no haberme soltado la mano en estos cuatro años.

A *los pacientes oncológicos y a la unidad de Oncología – Hematología del Hospital de Txagorritxu de Vitoria - Gasteiz*, por haberme inspirado indistintamente a realizar el proyecto sobre este tema.

A *todos los docentes y profesionales sanitarios que han formado parte de mi proceso de aprendizaje*, por haber contribuido en mi formación y desarrollo como profesional de Enfermería, una profesión enriquecedora e inefable, que *“hay que vivirla, para sentirla”*.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVO	9
4. METODOLOGÍA	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
5.1. Crioterapia Oral	13
5.2. Productos Naturales	18
5.2.1. Miel	19
5.2.2. Aloe Vera	21
6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	25
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
8. ANEXOS	31
8.1. ANEXO 1: FASES FISIOLÓGICAS DE LA MUCOSITIS ORAL	32
8.2. ANEXO 2: FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS HABITUALES QUE INDUCEN MUCOSITIS ORAL.....	32
8.3. ANEXO 3: ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL	33
8.3.1. Escala de Toxicidad Oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	33
8.3.2. Escala de Toxicidad Oral del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).....	33
8.3.3. Escala elaborada por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).....	33
8.4. ANEXO 4: TABLA DE CONCEPTOS DE BÚSQUEDA	34
8.5. ANEXO 5: TABLA DE ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	35
8.6. ANEXO 6: DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	45
8.7. ANEXO 7: TABLA DE RESULTADOS DE LA LECTURA CRÍTICA	46
8.7.1. Lectura Crítica de un Estudio de Investigación Cuantitativa.....	46
8.7.2. Guion de Lectura Crítica de Estudios de Investigación Cuantitativa	49
8.8. ANEXO 8: TABLAS DE RESUMEN DE LA LITERATURA CONSULTADA	52
8.9. ANEXO 9: ÁRBOL CATEGORIAL	74

1. RESUMEN

Introducción: La Mucositis Oral (MO) representa una reacción inflamatoria de la mucosa de la cavidad oral, que constituye uno de los efectos adversos más frecuentes y debilitantes causado por la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Sus consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas suponen un impacto potencial en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes oncológicos, pudiendo llegar a precisar una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. Ante esta emergente situación, surge la necesidad de emplear estrategias preventivas y/o terapéuticas que sean eficaces.

Objetivo: Identificar la efectividad de distintas intervenciones no farmacológicas (Crioterapia Oral, Miel y Aloe Vera) para prevenir y/o reducir la severidad de la MO en pacientes oncológicos, sometidos a Radioterapia y/o Quimioterapia.

Metodología: Para efectuar la investigación, se llevó a cabo una Revisión Crítica de la Literatura, siguiendo un método exhaustivo y riguroso de búsqueda en diversas Bases de Datos y otras fuentes de información, a partir de la elaboración de ecuaciones con las palabras clave obtenidas. Tras un proceso de selección sistemático, se incluyeron 18 artículos en la revisión, cuyos resultados se categorizaron en las dimensiones de Crioterapia Oral y Productos Naturales.

Resultados: Se objetivó una disminución de la incidencia y severidad de la MO en aquellas personas que recibieron Crioterapia Oral, con diferencias significativas entre los grupos experimental y control en la mayoría de los artículos revisados. La Miel y Aloe Vera demostraron su efectividad en la reducción de la intensidad de este efecto adverso, aunque no lograron prevenir su aparición.

Conclusiones: Basándose en la evidencia disponible, las medidas no farmacológicas analizadas pueden tener un beneficio clínico contra la MO inducida por la Radioterapia y/o Quimioterapia. No obstante, la existencia de limitaciones en algunos estudios justifica la necesidad de continuar con la investigación acerca de la temática expuesta.

2. MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN

La palabra cáncer abarca un amplio grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan de manera descontrolada en cualquier lugar del cuerpo¹. Se produce como consecuencia del daño (mutación) en el ADN y/o en sus mecanismos de regulación, donde los genes alterados experimentan una serie de procesos relativos a la formación del cáncer: proliferación celular y capacidad de diseminación, inmortalidad y resistencia a la apoptosis, desarrollo de vasos sanguíneos, reprogramación genética y supervivencia ante el sistema inmune del organismo¹.

El cáncer supone una de las principales causas de morbi – mortalidad del mundo². En el año 2020, se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de cánceres a nivel mundial, y las estimaciones sugieren que la incidencia aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos en 2040 (**FIGURA 1**)².

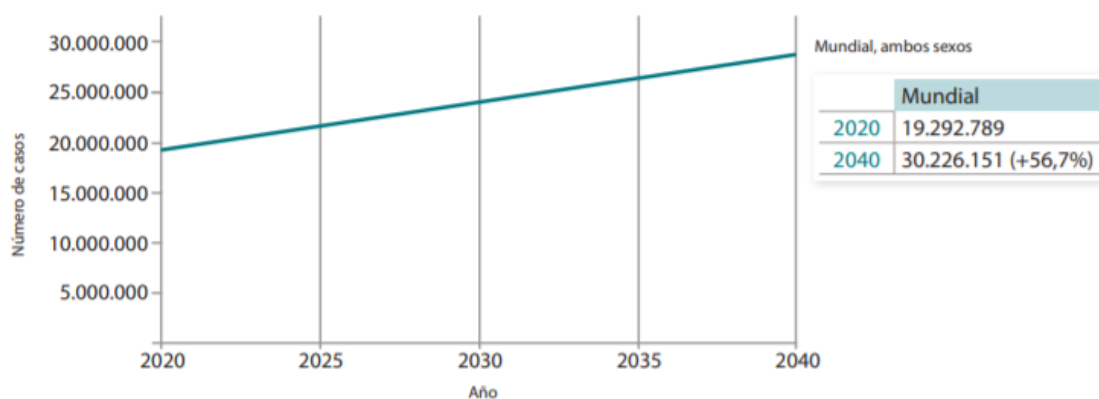


Figura 1: Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos (GLOBOCAN – Global Cancer Observatory)

Por su parte, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) prevé que, en 2022, se alcanzarán 280.100 nuevos diagnósticos, un número ligeramente superior al de los años anteriores (en 2021, la estimación se situó en 276.239 casos)^{2,3}. Concretamente, en la Comunidad Autónoma del País Vasco, entre 2011 – 2015, se diagnosticaron 69.565 casos de cáncer, lo que supone 13.913 casos nuevos al año⁴. En consideración a la mortalidad, se produjeron, en 2020, alrededor de 10 millones de muertes asociadas a esta patología en el mundo, de las cuales 113.000 correspondieron a España^{2,5}.

Respecto a las medidas terapéuticas, cabe señalar que los tratamientos más empleados para curar, controlar o paliar la enfermedad son la Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Trasplante de Células Madre, Inmunoterapia y Hormonoterapia^{6,7}.

En particular, la Radioterapia consiste en la utilización de radiación ionizante de alta energía para tratar alteraciones malignas⁶. Dicha terapia tiene como resultado la muerte celular (al dañar su ADN), siendo los tejidos más radiosensibles aquellos que poseen un elevado índice mitótico⁶.

Otro de los tratamientos más habituales es la Quimioterapia, que se basa en una terapia sistémica mediante el uso de fármacos citotóxicos para prevenir el crecimiento, multiplicación y diseminación de las células malignas⁶. Estas se multiplican con rapidez y son destruidas por los agentes antineoplásicos, que son más activos frente a las células de crecimiento rápido⁶. En este contexto, es importante subrayar que diversos fármacos quimioterápicos son utilizados, a altas dosis, en la fase de acondicionamiento de los Trasplantes de Células Madre, con el fin de eliminar el mayor número de células cancerosas y preparar al organismo para recibir las células del donante y evitar su rechazo⁷.

No obstante, tanto la radiación como los citostáticos dañan, además, aquellas células sanas que se multiplican a gran velocidad, lo que favorece la aparición de una ingente cantidad de efectos secundarios, entre los que destaca la Mucositis Oral (MO)⁶. Dicha patología representa una reacción inflamatoria de la mucosa de la cavidad oral, que constituye uno de los efectos adversos más frecuentes y debilitantes causado por la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos^{8,9}. Las lesiones se localizan mayoritariamente en la mucosa oral no queratinizada, como puede ser el interior de los labios, suelo de la boca, mucosa del paladar blando y bordes laterales de la lengua^{9,10,11}.

El mecanismo fisiopatológico de la MO se compone de 5 etapas sucesivas: iniciación, señalización, amplificación, ulceración y curación (**ANEXO 1**)^{10,12}. Primeramente, la Radioterapia y/o Quimioterapia inducen el daño celular y la producción de especies reactivas al oxígeno, que generan la muerte de las células epiteliales basales^{10,12,13}. A continuación, se produce un incremento de los factores inflamatorios, que intensifican la muerte celular¹³. El daño y apoptosis de la mucosa epitelial causados en las fases previas, y el aumento de las citoquinas proinflamatorias dan lugar a úlceras propensas a la colonización de microorganismos patógenos^{10,12,13}. Finalmente, la fase de curación se caracteriza por los procesos de proliferación epitelial y diferenciación celular y tisular, que restablecen el revestimiento de la cavidad oral¹³.

El desarrollo y gravedad de la MO están condicionados por numerosos factores de riesgo, que pueden estar relacionados con el propio paciente, o bien, con la terapia^{12,14}. Dentro de las variables asociadas a las personas, se encuentran la edad, diagnóstico, estado nutricional, consumo de alcohol y/o tabaco, factores genéticos, higiene oral, enfermedad dental preexistente y cambios en el flujo salival^{12,14}. Por otra parte, los factores referentes al tratamiento dependen del tipo de fármaco, dosis, frecuencia y uso de terapia concomitante¹². Existen ciertos citostáticos que, debido a su elevado grado de estomatotoxicidad, ocasionan MO con mayor regularidad; entre ellos, predominan los agentes alquilantes, antimetabolitos o inhibidores de la mitosis (**ANEXO 2**)^{12,15}. Respecto a la Radioterapia, cabe mencionar que, a partir de dosis en torno a 20 Gy, pueden comenzar a aparecer lesiones superficiales¹¹.

La incidencia varía de 40% a 76% en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos y, al mismo tiempo, se estima que el 90% de las personas con tratamiento de Radioterapia en la región de cabeza y cuello pueden presentar MO¹⁶. La combinación de ambas terapias implica un riesgo de aparición de casi el 100% y, en aquellos pacientes sometidos a Trasplante de Médula Ósea, la incidencia se sitúa alrededor del 75%^{16,17}.

En cuanto a los signos y síntomas, la MO se caracteriza por la presencia de áreas eritematosas, atrofia, edema y malestar leve – moderado en la cavidad bucal, durante las etapas iniciales¹⁸. En fases más avanzadas, pueden aparecer lesiones ulcerativas, llegando incluso a ser extensas, mal definidas y dolorosas¹⁸. En el caso de la Quimioterapia, los pacientes comienzan a percibir los síntomas entre los 3 – 7 días posteriores a la infusión, pudiendo prolongarse hasta 2 – 3 semanas tras su finalización¹⁹. Por su parte, en la Radioterapia, las manifestaciones clínicas suelen presentarse aproximadamente dos semanas después de iniciar el tratamiento¹⁹.

Además de prestar atención a los síntomas previos, existen diferentes escalas que permiten valorar la presencia y/o severidad de la MO (**ANEXO 3**); de las cuales las más utilizadas son la Escala de Toxicidad Oral de la OMS y los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)^{12,19,20}. También, destaca la Escala elaborada por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)²¹.

La MO se considera una de las complicaciones principales del paciente oncológico, comportándose como una imperante causa de morbilidad que afecta potencialmente a su calidad de vida⁹. Dicha patología puede generar dolor severo con el consecuente uso de opioides, disgeusia, pérdida de apetito y peso, xerostomía, sangrado e infecciones secundarias a la ulceración, que pueden comprometer la vida del paciente^{9,12,15,19}. En los casos más graves, la disfagia existente puede impedir la ingesta sólida y líquida por la boca, llegando a precisar alimentación enteral o parenteral^{9,15}. Asimismo, en ocasiones, se puede requerir una reducción de la dosis o interrupción de la continuidad del tratamiento, lo que influye negativamente en el pronóstico y aumenta la mortalidad^{8,9,19}. Además, la MO posee un impacto significativo en el estado emocional de la persona, pudiendo llegar a sufrir depresión²². Del mismo modo, las dificultades en el habla asociadas a la patología alteran la capacidad de comunicación del paciente, lo que puede implicar cambios en sus relaciones sociales²².

En términos de gestión económica, la MO conlleva un incremento del coste sanitario, que se relaciona con la necesidad de terapias de apoyo y la prolongación de las estancias hospitalarias²³. De hecho, en las personas que reciben Radioterapia en cabeza y cuello, la MO se asocia con un aumento de los costes que oscilan entre 1.700\$ y 6.000\$ por paciente, dependiendo de la gravedad²³. Igualmente, se estima que un aumento de un punto en su severidad implica 2,6 días adicionales de hospitalización y más de 25.000\$ en gastos hospitalarios añadidos²³.

La MO, además de interferir de manera perjudicial en el bienestar de la persona, es de difícil manejo, puesto que, aún, no existen protocolos definidos con evidencia científica suficiente

respecto al tratamiento más adecuado^{13,19}. Hasta la fecha, se han empleado numerosos agentes terapéuticos para prevenir y/o reducir la MO en los pacientes con cáncer, que pueden categorizarse como farmacológicos o no farmacológicos²⁰. La Guía de Práctica Clínica de la Asociación Multinacional de Cuidados de Soporte en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) sostiene el uso de ciertos métodos farmacológicos en su prevención y/o tratamiento, tales como: factor estimulante de colonias de queratinocitos; agentes antiinflamatorios (bencidamina); sucralfato o amifostina²⁴. No obstante, dichas terapias pueden ser de alto coste y ocasionar efectos secundarios, lo que supone que, muchas veces, las intervenciones no farmacológicas adquieran una mayor relevancia²⁵. En efecto, en las últimas décadas, se han realizado cada vez más estudios acerca del impacto de algunas medidas no farmacológicas en la MO, predominando, en la literatura, el uso de la Crioterapia Oral y los Productos Naturales, como pueden ser la Miel y Aloe Vera^{9,19}.

En referencia al marco de la profesión enfermera, resulta primordial mencionar que, tal y como avala el Código Deontológico, las enfermeras/os sustentan una gran responsabilidad en la prevención de enfermedades y mantenimiento de la salud²⁶. Además, la taxonomía NANDA – NIC – NOC, en la que se apoya el ejercicio enfermero, contempla la identificación, valoración, cuidados y resolución de las lesiones de la Mucosa Oral¹⁶. Para poder proporcionar un cuidado actualizado y basado en la evidencia vigente, “la Enfermera/o será consciente de la necesidad de una permanente puesta al día y mediante la educación continuada y desarrollo del conjunto de conocimientos sobre los cuales se basa su ejercicio profesional”, lo que se refleja en el artículo 70 del Código Deontológico de Enfermería²⁶. En base a todo lo nombrado previamente, la disciplina enfermera alcanza un papel relevante para implementar medidas eficaces en el manejo de la MO, que actúen en beneficio de la persona, respetando así el principio de Beneficencia de la Bioética, que tiene como premisa hacer siempre el bien²⁷.

En conclusión, los datos epidemiológicos y las consecuencias biopsicosociales y económicas de la MO indican la importancia de priorizar intervenciones efectivas en el plan de cuidados, que minimicen los daños inherentes a los tratamientos antineoplásicos y promuevan el bienestar de los pacientes oncológicos. Por consiguiente, se considera necesario y fundamental llevar a cabo una revisión bibliográfica, en la que se analice la efectividad de las ya mencionadas intervenciones no farmacológicas (Crioterapia Oral, Miel y Aloe Vera), dirigidas a la prevención y/o manejo de dicho efecto adverso.

3. OBJETIVO

Identificar la efectividad de distintas intervenciones no farmacológicas (Crioterapia Oral, Miel y Aloe Vera) para la prevención y/o reducción de la severidad de la Mucositis Oral en pacientes oncológicos, sometidos a tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia.

4. METODOLOGÍA

Con el principal propósito de dar respuesta al objetivo planteado, se ha llevado a cabo una Revisión Crítica de la Literatura.

En primer lugar, se descompuso el objetivo del estudio en los conceptos de búsqueda, identificando sus correspondientes sinónimos, tanto en inglés como en español. A continuación, dichos términos fueron traducidos al lenguaje controlado de cada una de las Bases de Datos consultadas, obteniendo las palabras clave (**ANEXO 4**).

Posteriormente, se procedió a combinar los descriptores con los operadores booleanos “AND” y “OR”. De esta forma, se construyeron diferentes ecuaciones de búsqueda, que fueron, en algunos casos, centradas o limitadas (fecha de publicación y/o abstracts) a fin de optimizar la precisión (**ANEXO 5**).

Las ecuaciones se introdujeron en diversas Bases de Datos, nacionales e internacionales: Medline (OVID), CINAHL y CUIDEN; accediendo a ellas a través de la plataforma de Osakidetza (MyAthens) y recursos bibliográficos de la UPV/EHU. Asimismo, se formularon varias búsquedas manuales en revistas científicas (Seminars in Oncology Nursing, Foods Journal y European Journal of Haematology), Elsevier y Google Académico. Del mismo modo, se realizó búsqueda bibliográfica en ciertas Organizaciones dirigidas a la Enfermería Basada en la Evidencia (EBE): Cochrane Library y NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Para ajustar la búsqueda y realizar la selección de los artículos, se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: artículos de fuentes primarias (Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), estudio piloto, estudios prospectivos y retrospectivos, ensayo clínico controlado) y fuentes secundarias (revisiones sistemáticas y metaanálisis), accesibles gratuitamente y a texto completo.
- Tipo de participantes: pacientes oncológicos (hombres y/o mujeres) con cualquier tipo de cáncer, \geq 18 años de edad que se encuentran sometidos a Radioterapia y/o

Quimioterapia (incluyendo a aquellas personas que reciben agentes antineoplásicos en la fase de acondicionamiento de los Trasplantes de Células Madre).

Se decidió excluir a la población pediátrica, debido a la escasez de artículos realizados con las intervenciones no farmacológicas seleccionadas en la revisión. Además, se contemplaron las limitaciones que podía haber según la edad del niño/a, en la comprensión y/o cumplimiento de los procedimientos correspondientes.

- Tiempo de la literatura: artículos publicados a partir de enero de 2011 hasta diciembre de 2021 (inclusive).
- Idioma de la publicación: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Tipo de publicación: ensayos clínicos sin finalizar, libros, cartas al editor, literatura gris (actas de congresos, tesis de pre y posgrado, boletines, pósters, etc.) y artículos de opinión. Igualmente, se rechazaron publicaciones no empíricas que contemplaban artículos analizados en esta revisión, para evitar duplicar la información.
- Tipo de participantes: estudios realizados en animales.

Tras realizar las búsquedas en las diferentes Bases de Datos y Organizaciones dirigidas a la EBE, se obtuvieron 310 artículos, que fueron expuestos a un proceso de selección constituido por tres fases, el cual ha quedado reflejado en un diagrama de flujo (**ANEXO 6**).

En la *primera fase*, se llevó a cabo la lectura del título y/o abstract de los resultados encontrados, excluyendo 264 artículos por no responder al objetivo general, no cumplir con los criterios de inclusión y/o exclusión o estar duplicados en las distintas búsquedas. Por consiguiente, se recopilaron 46 artículos para una *segunda fase*, junto con 5 estudios que fueron incorporados de la búsqueda manual. En dicha etapa, de los 51 resultados seleccionados para una primera lectura, 6 fueron descartados al no estar disponibles a texto completo. Posteriormente, se realizó una lectura íntegra de los 45 artículos restantes, rechazando, a su vez, otros 20 estudios. De este modo, se aceptaron 25 artículos para la *tercera fase*, en la que se procedió a efectuar la lectura crítica de la literatura obtenida con el fin de determinar su calidad y fiabilidad, seleccionando aquellos estudios que sustentaban un mayor rigor metodológico.

En última instancia, se decidió incluir un total de 18 artículos en la presente revisión, que fueron sometidos a un proceso sistemático de análisis crítico, mediante el “Guion de Lectura Crítica de Estudios de Investigación Cuantitativa” (**ANEXO 7**). A continuación, se llevó a cabo un pre – análisis a través de la lectura sucesiva de los documentos, lo que facilitó el conocimiento general de la información expuesta. Seguidamente, se elaboró una tabla de resumen de cada uno de los artículos seleccionados, reflejando así el contenido más relevante de un modo estructurado (**ANEXO 8**).

En el proceso de análisis, se establecieron las categorías en base a la intervención, pues la literatura obtenida aborda directamente la efectividad de las medidas no farmacológicas. Tras las re – lecturas minuciosas de los estudios, surgieron las subcategorías de Miel y Aloe Vera, que se agruparon en la categoría denominada “Productos Naturales”. Por su parte, los artículos relativos a Crioterapia Oral se organizaron en una única y amplia dimensión. Para finalizar, dichas categorías y subcategorías se ordenaron dando lugar al árbol categorial (**ANEXO 9**).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la Revisión Crítica emergen de los 18 estudios elegidos tras el proceso de búsqueda y selección de la literatura. Entre ellos, se encuentran 12 ECA, 1 ensayo clínico controlado, 1 estudio piloto, 1 estudio retrospectivo de cohortes, 1 estudio retrospectivo de casos y controles y 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis (**FIGURA 2**). En referencia al idioma, el 100% de los artículos están redactados íntegramente en inglés. Por otro lado, los estudios fueron publicados entre 2012 y 2021, de los cuales 15 corresponden a los 5 últimos años (**FIGURA 3**). Los estudios provienen de una gran variedad de países, tal y como puede apreciarse en la **FIGURA 4**.

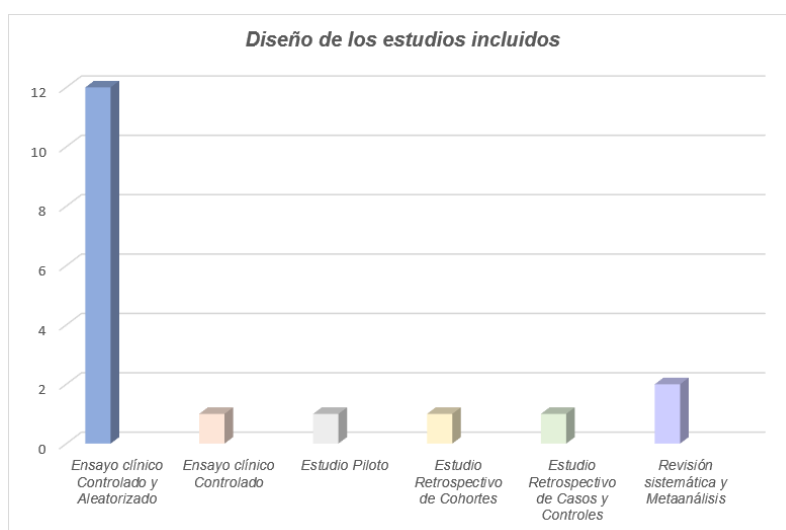


Figura 2: Tipología de diseño de los estudios incluidos en la Revisión Crítica. Fuente: Elaboración propia.



Figura 3: Artículos por año de publicación. Fuente: Elaboración propia.

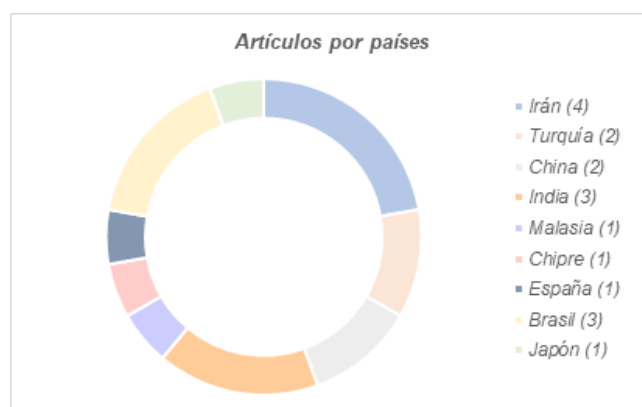


Figura 4: Artículos por países. Fuente: Elaboración propia.

Para responder al objetivo propuesto, la información recopilada se ha clasificado en dos categorías: Crioterapia Oral y Productos Naturales. Esta última se ha desglosado en otras dos subcategorías (Miel y Aloe Vera), basándose en la estructura del árbol categorial.

5.1. Crioterapia Oral

La Crioterapia Oral consiste en la aplicación de cubitos de hielo o agua helada en la cavidad bucal^{28,29}. El hielo induce una vasoconstricción local capaz de reducir el flujo sanguíneo de la Mucosa Oral, lo que disminuye la cantidad del fármaco que llega a las membranas mucosas orales, limitando así la exposición de la zona a la actividad citotóxica de los agentes antineoplásicos²⁸⁻³⁴.

Para constatar la efectividad de dicha medida en la MO, se han utilizado un total de 10 estudios: 6 ECA, 1 ensayo clínico controlado, 1 estudio piloto, 1 estudio retrospectivo de cohortes y 1 estudio retrospectivo de casos y controles.

En esta categoría, la información se ha clasificado según si los resultados obtenidos eran favorables o no favorables. Primeramente, se han analizado 8 artículos en los que se demuestra la efectividad de la Crioterapia Oral en la prevención y/o tratamiento de la MO, ordenándolos de mayor a menor impacto (**TABLA 1**). Por el contrario, se han hallado 2 ensayos donde no se lograron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control (**TABLA 2**).

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	MUESTRA	RESULTADOS
Idayu Mat Nawi R, et al. ³⁰ 2018	<p>Grupo experimental (G_E): Crioterapia Oral, durante la infusión de Quimioterapia (QT) (30 min), seguido de un enjuague bucal de bicarbonato sódico.</p> <p>Grupo control (G_C): Enjuague bucal de bicarbonato sódico.</p> <p><i>*El enjuague bucal se administró, en ambos grupos, 3 veces / día y después de finalizar la QT, hasta el siguiente ciclo.</i></p>	80 pacientes G _E (n=40) G _C (n=40)	<p>(p<0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Incidencia de MO</u>: G_E: 11 (27,5%) vs G_C: 39 (97,5%) → Diferencia del 70%. - <u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4)</u>: G_E: 0 (0%) vs G_C: 31 (77,5%) → Diferencia del 77,5%. <p><u>Puntuación media de MO</u>: G_E: 0,28 ± 0,45 vs G_C: 2,85 ± 0,8 (p<0,05).</p>
Okamoto K, et al. ³⁵ 2019	<p>G_E (grupo - Crioterapia Oral): Aplicación de cubitos de hielo en la boca, desde 10 min antes hasta después del final de la QT.</p> <p>G_C (grupo sin Crioterapia Oral): No recibieron terapia de frío.</p> <p><i>*Todos realizaron gárgaras con un enjuague bucal (con hidrato de sulfonato sódico de azuleno), varias veces / día.</i></p>	72 pacientes G _E (n=58) G _C (n=14)	<p><u>Incidencia de MO</u>: G_E: 24,1% vs G_C: 71,4% → (p<0,001) - Diferencia del 47,3%.</p> <p><u>Incidencia de MO severa (grado 3)</u>: G_E: 0% vs G_C: 28,6% → (p=0,001) - Diferencia del 28,6%.</p>
Katranci N, et al. ³¹ 2012	<p>G_E: Aplicación de cubitos de hielo en la cavidad bucal, 5 min antes de la QT, durante y 15 min después, con un total de 30 min de administración continuada.</p> <p>G_C: Cuidado oral rutinario (sin Crioterapia Oral).</p>	60 pacientes G _E (n=30) G _C (n=30)	<p><u>Incidencia de MO</u>: 7º día → G_E: 16,6% vs G_C: 60% → (p<0,05) - Diferencia del 43,4%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - G_E: MO grados 0 (83,3%), 1 (13,3%) y 2 (3,3%). - G_C: MO grados 0 (40%), 1 (40%), 2 (16,6%) y 3 (3,4%).

			<p>14^o día → G_E: 40% vs G_C: 76,7% → (p<0,05) - Diferencia del 36,7%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - G_E: MO grados 0 (60%), 1 (23,3%) y 2 (13,3%) y 3 (3,3%). - G_C: MO grados 0 (23,3%), 1 (26,6%), 2 (36,6%), 3 (10%) y 4 (3,5%).
Battle M, et al. ³² 2014	<p>G_E (grupo - Crioterapia Oral): Hielo bucal, desde 10 min antes de la infusión, durante ella (15 min) y después de la QT (15 min).</p> <p>G_C (grupo sin Crioterapia): Enjuagues salinos a temperatura ambiente.</p> <p><i>*Todos realizaron enjuagues bucales con bicarbonato sódico, desde el día 7 del trasplante hasta el alta hospitalaria.</i></p>	134 pacientes G _E (n=66) G _C (n=68)	<p><u>Incidencia de MO:</u> G_E: 44% vs G_C: 82% → (p<0,001) - Diferencia del 38%.</p> <p><u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4):</u> G_E: 15% vs G_C: 31% → (p=0,031) - Diferencia del 16%.</p>
Heydari A, et al. ²⁹ 2012	<p>G_E: Crioterapia Oral, desde 5 min antes hasta 5 min después de la QT (tiempo medio: 20 - 45 min).</p> <p>G_C: No recibió ninguna intervención.</p>	80 pacientes G _E (n=40) G _C (n=40)	<p><u>Incidencia de MO:</u> G_E: 45% vs G_C: 77,5% → (p=0,001) - Diferencia del 32,5%.</p> <p><u>Incidencia de MO severa (grado 3):</u> G_E: 20% vs G_C: 40% → (p=0,01) - Diferencia del 20%.</p>
Dos Reis PED, et al. ³³ 2016	<p>G_E: Crioterapia Oral hecha con infusión de Manzanilla al 2,5%.</p> <p>G_C: Aplicación de trozos de hielo elaborados con agua pura.</p> <p><i>*Todos mantuvieron el hielo durante 30 min (comenzando 5 min antes de la QT).</i></p>	38 pacientes G _E (n=20) G _C (n=18)	<p><u>Incidencia de MO:</u> G_E: 30% vs G_C: 50% → Diferencia del 20%.</p> <p><u>Presencia de ulceración (severidad):</u> día 8: G_E: 0% y G_C: 16,7% → Diferencia del 16,7% (p=0,10).</p> <p>**G_E (No MO grado ≥ 2).</p>
Askarifar M, et al. ³⁶ 2016	<p>G_E: Crioterapia Oral, 5 min antes, durante y después de la QT.</p> <p>G_C: Enjuague bucal de solución salina (30 - 50cc), 30 min antes del inicio de la QT y cada media hora hasta 6 h después.</p> <p><i>*En ambos grupos, tras el trasplante, se usó un enjuague bucal convencional.</i></p>	29 pacientes G _E (n=16) G _C (n=13)	<p><u>Severidad media de MO:</u> 7^o día: G_E: 1,81 ± 0,83 vs G_C: 2,54 ± 0,87 → (p=0,031).</p> <p>14^o día: G_E: 0,13 ± 0,08 vs G_C: 0,92 ± 0,08 → (p=0,004).</p>
Lu Y, et al. ³⁴ 2020	<p>Grupos experimentales →</p> <p>*G_A: Crioterapia Oral, desde el comienzo de la infusión de QT hasta el final.</p> <p>*G_B: Crioterapia Oral, a partir de la 2^a mitad del curso de la QT.</p> <p>*G_C: Crioterapia Oral, durante 15 minutos, dos veces / día, en el periodo de acondicionamiento.</p> <p>Grupo control → G_D: Atención oral rutinaria sin Crioterapia.</p> <p><i>*Todos realizaron un enjuague de Clorhexidina, 30 min antes y después de comer o antes de dormir (durante 3 min).</i></p>	145 pacientes G _A (n=38) G _B (n=36) G _C (n=36) G _D (n=35)	<p><u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4):</u> G_A: 13,2% // G_B: 19,4% // G_C: 41,7% // G_D: 39,4%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - G_A vs G_D → p= 0,011. - G_A vs G_C → p= 0,006. - G_B vs G_D → p= 0,068. - G_B vs G_C → p= 0,041. <p><u>Duración media de MO severa:</u> G_A y G_B: 2 días vs G_C y G_D: 7 días → (p= 0,001).</p> <p><u>Tiempo medio de recuperación de MO severa:</u> G_A: 6,39 ± 3,41 días // G_B: 6,76 ± 3,17 días // G_C: 8,97 ± 4,42 días // G_D: 9,51 ± 6,96 días → (p=0,006).</p>

Tabla 1: Tabla de resultados del efecto de la Crioterapia Oral en la prevención y/o reducción de la severidad de la MO.

Fuente: Elaboración propia.

En 6 de los 8 artículos previos, se pudo realizar una comparación por porcentajes, observando diferencias en la incidencia y severidad de la MO entre los grupos experimental y control, que se situaban en los siguientes rangos: 70% - 20% y 77,5% - 3,4%, respectivamente^{29-33,35}.

Para comenzar, el ECA de *Idayu et al.*³⁰ relató la mayor diferencia en la presencia y gravedad de la MO entre los dos grupos ($p < 0,001$), respecto a los demás ensayos. Ciertamente, en el grupo de intervención, 11 participantes (27,5%) desarrollaron MO, frente a 39 (97,5%) en el grupo control³⁰. Del mismo modo, más de la mitad (77,5%) de los pacientes de este último grupo presentaron MO de grado 3 y 4; mientras tanto, en el grupo de la Crioterapia Oral, la incidencia fue nula³⁰. No obstante, dichos resultados podrían estar condicionados por algún aspecto de la metodología del estudio. En particular, los grupos no fueron homogéneos en relación a la variable "condición de fumador", teniendo el grupo control un mayor número de fumadores, lo que puede comportarse como un factor de confusión e influir en el efecto de la variable independiente³⁰.

Seguidamente, en el estudio de *Okamoto et al.*³⁵, se observó una diferencia del 47,3% en la incidencia de la MO ($p < 0,001$), dado que un 75,9% de las personas del grupo experimental no desarrolló dicha patología, mientras que, en el otro grupo, la prevención fue solo del 28,6%. Asimismo, ningún paciente del grupo del enfriamiento oral experimentó MO de grado 3; en cambio, en el grupo control, la incidencia de ese grado fue del 28,6% ($p = 0,001$)³⁵. Sin embargo, resulta necesario señalar que su fiabilidad es indiscutiblemente inferior que la de un ECA, pues se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles, lo que incrementa la posibilidad de incurrir en un mayor número de sesgos. Otro hecho a mencionar es que los participantes no fueron divididos de forma homogénea en los dos grupos (58 grupo experimental versus 14 grupo control), por lo que aumenta la variabilidad, con riesgo de interferir en la medición del efecto de la Crioterapia Oral³⁵.

En el ECA de *Katraci et al.*³¹, se realizaron tres evaluaciones, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en las dos primeras ($p < 0,05$). En el día 7, un 40% no desarrolló MO en el grupo control, frente a un 83,3% en el grupo experimental³¹. Con relación a la severidad, un 3,4% presentó MO de grado 3 en el grupo control, mientras que, en el grupo de la Crioterapia Oral, no se observó ningún caso³¹. Una semana después, al 14º día, se declaró una disconformidad del 36,7% en la incidencia de la MO, siendo del 40% en el grupo experimental y 76,7% en el grupo control³¹. También, en este último grupo, se encontró MO de grado 3 en el 10% de los participantes y solo en el 3,3% del grupo de la terapia de frío³¹.

*Batlle et al.*³² y *Heydari et al.*²⁹ obtuvieron resultados semejantes, con una diferencia aproximada del 35% en la incidencia de la MO y del 18% en su severidad, entre los grupos de intervención y control.

*Batlle et al.*³² mostraron un efecto ligeramente mayor, donde un 44% de los pacientes del grupo experimental presentó MO, frente a un 82% en el grupo control ($p < 0,001$). A su vez, la tasa de MO grave se situó en un 15% en el grupo de la Crioterapia Oral y 31% en el otro grupo ($p = 0,031$)³². Tal y como sucede con el estudio de *Okamoto et al.*³⁵, este artículo sustenta una

menor veracidad al consistir en un diseño retrospectivo de cohortes, incapaz de controlar abundantes sesgos. Si bien es cierto que, en este caso, la muestra es más extensa y está dividida de manera equitativa en los dos grupos.

En referencia al ECA de *Heydari et al.*²⁹, cabe señalar que se logró prevenir la aparición de la MO en el 55% de las personas pertenecientes al grupo de intervención, en comparación con el 22,5% del grupo control ($p=0,001$). Asimismo, la incidencia de MO de grado 3 se situó en un 20% en el grupo de la Crioterapia Oral, siendo el doble en el grupo contrario ($p=0,01$)²⁹.

Como peculiaridad, *Dos Reis et al.*³³ ejecutaron un estudio piloto en el que todos los participantes recibieron Crioterapia Oral; en el grupo de intervención, los cubitos de hielo se elaboraron con infusión de manzanilla y, en el control, con agua pura. Se observó que un 50% de los pacientes del grupo control desarrolló MO en algún momento del tratamiento, frente a un 30% del grupo de la manzanilla³³. Además, en este último grupo, no se objetivó MO de grado 2 o superior, mientras que, en el día 8, la presencia de ulceración fue del 16,7% en el grupo contrario³³. Estos resultados aportan información novedosa e innovadora, incentivando a realizar futuras investigaciones con un diseño y tamaño muestral adecuados.

En comparación con los estudios anteriores, el ECA de *Askarifar et al.*³⁶ informó, únicamente, de la severidad media de la MO. Aun así, sus resultados respaldan las averiguaciones previas, pues se evidenció que la incidencia de MO grave en el grupo de la Crioterapia Oral fue significativamente menor que la del grupo control, en los días 7 ($p=0,031$) y 14 ($p=0,004$)³⁶.

*Lu et al.*³⁴ pretendieron identificar, también, el momento y la duración óptimos de la terapia de frío. Los resultados revelaron que los grupos A y B presentaron una incidencia más baja de MO severa (13,2% y 19,4%)³⁴. No obstante, las personas que recibieron Crioterapia Oral regular, dos veces al día, desarrollaron una MO más grave que el grupo control (41,7% versus 39,4%), lo que advierte no utilizar el hielo como cuidado oral diario, ya que, además de no ser efectivo, podría dañar la Mucosa Oral³⁴. Al comparar los porcentajes, no se determinó una diferencia significativa entre los dos primeros grupos ($p=0,463$), por lo que se concluye que un esquema de Crioterapia de medio curso podría adquirir una eficacia comparable a la del ciclo completo³⁴. Asimismo, la duración media de los grados 3 – 4 y su tiempo de recuperación fueron significativamente inferiores en los grupos A y B, frente al C y D ($p=0,001$ y $p=0,006$; respectivamente)³⁴.

En contraposición a los artículos previos, *Rodrigues et al.*²⁸ y *Baysal et al.*³⁷ no pudieron mostrar, estadísticamente, el efecto protector de la Crioterapia Oral (**TABLA 2**).

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	MUESTRA	RESULTADOS
Rodrigues AB, et al. ²⁸ 2020	G_E: Crioterapia Oral , comenzando 5 min antes de la infusión de QT y durante 30 min de administración continua. G_C: Enjuague bucal con 10 ml de Suero Fisiológico , a temperatura ambiente, 3 veces / día, a lo largo de un min, y durante un período de 14 días después de la QT .	60 pacientes G _E (n=30) G _C (n=30)	<i>Análisis intergrupo (G_E y G_C):</i> <u>Prevalencia de MO:</u> 1ª evaluación: G_E: 13,3% vs G_C: 6,7% → (p>0,05). 2ª evaluación: G_E: 13,3% vs G_C: 26,6% → (p>0,05). 3ª evaluación: G_E: 3,3% vs G_C: 13,3% → (p>0,05). <i>Análisis intragrupo (G_E):</i> <u>Entre la 1ª y 2ª evaluación:</u> Probabilidad de reducir 6 veces la presencia de MO → (p=0,000126). <u>Entre la 2ª y 3ª, y 1ª y 3ª evaluaciones:</u> Probabilidad de reducir 7 veces la presencia de MO.
Baysal E, et al. ³⁷ 2021	G_E: Uso de cubitos de hielo , 5 min antes de la QT , y continuando durante un total de 80 min mientras la infusión y hasta 15 min después de finalizarla. <i>*El G_E y G_C siguieron un protocolo de cuidado oral estándar (solución salina + bicarbonato sódico + Clorhexidina).</i>	32 pacientes G _E (n=16) G _C (n=16)	<u>Incidencia de MO:</u> G_E: 43,8% vs G_C: 62,5% → (p=0,288) - Diferencia del 18,7%. **MO grado 1 , día 14: G_E: 0% vs G_C: 31,3% → (p=0,037). <u>Duración de MO:</u> G_E: 5,85 ± 2,19 vs G_C: 6,80 ± 3,22 → (p=0,513).

Tabla 2: Tabla de resultados del efecto de la Crioterapia Oral en la prevención y/o reducción de la severidad de la MO (p>0,05). Fuente: Elaboración propia.

Rodrigues et al.²⁸ mostraron, en la primera evaluación, una prevalencia de MO mayor en el grupo experimental, que en el control (13,3% y 6,7%, respectivamente). En la segunda medición, el porcentaje de MO en el grupo de la Crioterapia se mantuvo, mientras que, en el grupo control, aumentó a un 26,6%²⁸. En la última evaluación, solo un 3,3% del grupo experimental presentó MO²⁸. Tras analizar la comparación entre grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p>0,05)²⁸. En consecuencia, se estima que la medición del resultado mediante un único ciclo de Quimioterapia, y la dificultad de controlar los hábitos de vida de los participantes podrían interferir en el efecto de la Crioterapia²⁸. Asimismo, no se logró homogeneidad en los grupos en cuanto al tipo de cáncer (p<0,05); pese a ello, un dato metodológico favorable es que se trata de un ECA multicéntrico y con estrategias de enmascaramiento, tanto de los pacientes como del investigador²⁸. Por otro lado, resulta beneficioso señalar que, al examinar los resultados del grupo experimental, se verificó que la Crioterapia Oral tenía una probabilidad de 6 – 7 veces de reducir la presencia de MO (p=0,000126), hecho que podría apoyar el uso de este método para su prevención y control²⁸.

Por su parte, en el reciente estudio de Baysal et al.³⁷, un 43,8% desarrolló MO en el grupo experimental, frente a un 62,5% en el grupo control, observando que la Crioterapia Oral redujo su incidencia aproximadamente 0,5 veces. Sin embargo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,288), lo que podría deberse al limitado

tamaño muestral o falta de aleatorización en la asignación de los grupos³⁷. Además, el cuidado oral asociado podría enmascarar el efecto de la terapia de frío; de hecho, la MASCC/ISOO sugiere que el uso combinado de múltiples agentes en la higiene bucal contribuye a la prevención de la MO durante la Quimioterapia³⁷. A pesar de no haber obtenido resultados significativos en la incidencia, resulta favorable destacar que, en el día 14, se apreció que la MO de grado 1 era mayor en el grupo control respecto al de la Crioterapia (31,3% versus 0%) ($p=0,037$)³⁷.

Como conclusión, tras el análisis de la literatura, se puede afirmar que la Crioterapia Oral tiene la capacidad de prevenir la aparición de la MO y reducir su severidad, representando una medida económica, segura y de fácil aplicación²⁸⁻³¹. Su efectividad se ha evidenciado en pacientes con algún tipo de cáncer sólido sometidos a Quimioterapia y, también, en aquellos que reciben citostáticos como régimen de acondicionamiento previo a un Trasplante de Células Madre. Siguiendo esta línea, los estudios examinados incluyen un amplio abanico de agentes quimioterápicos, y coinciden en que la Crioterapia Oral es eficaz en fármacos que poseen una vida media plasmática corta (tales como, 5 – Fluorouracilo o Melfalán)^{29,34,37}.

Desde otra perspectiva, las intervenciones implementadas tienden a ser semejantes, manteniendo los cubitos de hielo en la boca antes, durante y después de la infusión de Quimioterapia, en un tiempo aproximado de 30 – 40 minutos, lo que es congruente con la recomendación avalada por la MASCC/ISOO²⁹. La gran mayoría de los estudios alegaron que la Crioterapia Oral no ocasionó efectos secundarios, aunque sugieren que los cubitos de hielo sean redondos y de un tamaño adecuado, a fin de facilitar su movilización y evitar la irritación u otro daño de la Mucosa Oral^{28-32,36,37}. Otro beneficio a considerar es que ciertos estudios expusieron el efecto del enfriamiento oral en la disminución del dolor, anorexia y tiempo de antibioterapia asociados a la MO^{30,32,33,35}.

5.2. Productos Naturales

En la actualidad, los agentes naturales sostienen una evidente importancia para prevenir y/o tratar la sintomatología de la MO inducida por los tratamientos oncológicos, en base a sus beneficiosas características y escasos efectos secundarios^{38,39}. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la presente categoría engloba tanto la Miel como el Aloe Vera, por lo que, a continuación, se va a exponer un análisis de 8 artículos que evalúan su capacidad profiláctica y/o terapéutica.

5.2.1. Miel

La Miel es un compuesto natural que posee propiedades cicatrizantes, antimicrobianas, analgésicas y antiinflamatorias, empleándose tradicionalmente en la cura de quemaduras, heridas quirúrgicas e infecciones orales^{40,41}. La literatura indica que la eficacia de la Miel en la reparación de las heridas podría deberse a su naturaleza higroscópica, viscosidad y pH ácido, al inhibir así el crecimiento bacteriano^{38,41}. También, contiene diversas enzimas, factores de crecimiento, vitaminas y minerales, que contribuyen a la regeneración directa de los tejidos^{38,41}.

Tras la búsqueda bibliográfica, se han hallado 3 ECA y 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis que analizan la efectividad de la Miel en la prevención y/o reducción de la severidad de la MO (TABLA 3).

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	MUESTRA	RESULTADOS
Charalambous M, et al. ⁴¹ 2018	G_E : Enjuague bucal con 20 ml de Miel de tomillo diluidos en 100 ml de agua purificada. G_C : Enjuague oral con solución salina . <i>*Los enjuagues se realizaron 15 min antes y después de la Radioterapia (RT) y 6 h más tarde, 3 veces / día.</i>	72 pacientes G _E (n=36) G _C (n=36)	<u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4) [7 semanas]:</u> (p=0,029) → G_E : 11,51% vs G_C : 46,02% - Diferencia del 34,51% . **De 1ª a 7ª medición → G_E : ↓ del 19,4% (de 22,2% a 2,8%) vs G_C : ↑ del 13,8% (de 30,6% a 44,4%). <u>Grado medio de MO:</u> (p<0,001) → G_E : ↓ de 1,89 ± 0,7 a 1,22 ± 0,6 vs G_C : ↑ de 2,06 ± 0,8 a 2,47 ± 0,9.
Jayalekshmi JL, et al. ⁴² 2016	G_E : Enjuague oral con 15 ml de Miel natural . G_C : Enjuague bucal con 15 ml de agua . <i>*Ambos enjuagues se llevaron a cabo 15 min antes y después de la RT y 6 h más tarde (3 veces / día).</i>	28 pacientes G _E (n=14) G _C (n=14)	<u>Incidencia de MO severa (grado 3) [6 semanas]:</u> G_E : 2,9% vs G_C : 28,11% → Diferencia del 25,21% . *Semana 4: G_E : 9,09% vs G_C : 61,54% → (p=0,008). *Semana 5: G_E : 0% vs G_C : 50% → (p=0,004). *Semana 6: G_E : 0% vs G_C : 42,86% → (p=0,003).
Rao S, et al. ⁴⁰ 2017	G_E : Aplicación de Miel de origen polifloral en la cavidad bucal (1 h previo a la RT, y 2 y 6 h después, 3 veces / día, durante 7 semanas). G_C : Enjuagues bucales con 10 ml de Povidona Yodada (2 veces / día).	50 pacientes G _E (n=25) G _C (n=25) <i>*En la 3ª semana, falleció un paciente del G_C → (n=24).</i>	<u>Retraso en la aparición de MO tolerable e intolerable en G_E</u> : semanas 2 (p<0,0001) y 3 (p<0,003). *MO grado 1 (semana 1): (p<0,05) → G_E : 24% vs G_C : 84%. *MO grado 2 → G_E : 0% vs G_C : 32% [semana 2: p=0,002]. *MO grado 3 → se observó antes y al final de la semana 3 en el G _C [16% (4/24)] (p=0,03).
Tian X, et al. ⁴³ 2020	G_E : 20 ml de Miel de planta de té / 20 ml de Miel natural pura / 20 ml de Miel polifloral / 50 ml de Miel polifloral y 25 ml de agua / 20 ml de Miel de Ziziphus . <i>*15 min antes y después de la RT y 6 h más tarde o antes de irse a la cama.</i> G_C : 20 ml de solución salina / agua / 20 ml de gel de lidocaína / protocolo estándar.	7 ensayos clínicos con 412 pacientes.	<u>Incidencia de MO:</u> 2 estudios con 120 pacientes → No existe significación estadística entre los grupos de la Miel y controles (p=0,18). <u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4):</u> 6 estudios con 330 pacientes → Menor incidencia de MO severa en el grupo de la Miel (p<0,001).

Lima ICG da S, et al. ³⁸ 2021	-	2 ECA en el metaanálisis, con 74 pacientes.	<u>Reducción de la MO de moderada a grave, inducida por la QT y/o RT: (p<0,0001) → 67%.</u>
--	---	--	--

Tabla 3: Tabla de resultados del efecto de la Miel en la prevención y/o reducción de la severidad de la MO. Fuente: Elaboración propia.

En líneas generales, la información resultante de los 5 estudios afianza la efectividad de la Miel en la disminución de la gravedad de la MO, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimental y control ($p < 0,05$)^{38,40-43}. Por consiguiente, en esta subcategoría, los resultados se han estructurado según el efecto y/o impacto del agente natural.

Los ECA de *Charalambous et al.*⁴¹ y *Jayalekshmi et al.*⁴² revelaron la incidencia de MO severa en los dos grupos, pudiendo observarse una diferencia entre ambos que oscila en los siguientes porcentajes: 34,51% - 25,21%.

Primeramente, *Charalambous et al.*⁴¹ declararon una incidencia de los grados 3 y 4 del 11,51% en el grupo de intervención, frente a un 46,02% en el grupo control, en las 7 semanas que duró el estudio ($p = 0,029$). Además, de la 1ª a la 7ª medición, la tasa de MO severa se redujo en un 19,4% en el grupo de la Miel, mientras que, en el otro grupo, aumentó en un 13,8%⁴¹. Esta misma tendencia pudo apreciarse en el grado medio de MO, con un descenso de $1,89 \pm 0,7$ a $1,22 \pm 0,6$ para el grupo de intervención y un incremento de $2,06 \pm 0,8$ a $2,47 \pm 0,9$ para el control ($p < 0,001$)⁴¹.

Por su parte, *Jayalekshmi et al.*⁴² relataron una menor diferencia entre la gravedad de la MO de los grupos experimental y control, que resultó ser del 25,21% tras haber calculado la incidencia media de MO de grado 3 de cada grupo, en 6 semanas. En este mismo estudio, se encontró una reducción significativa del grado de MO en el grupo que recibió la Miel, en las semanas cuatro ($p = 0,008$), cinco ($p = 0,004$) y seis ($p = 0,003$)⁴². En efecto, en la 4ª evaluación, el 61,54% de los participantes del grupo control desarrolló MO de grado 3, disminuyendo a un 42,86% al finalizar la 6ª semana⁴². Contrariamente, en el grupo experimental, solo una persona (9,09%) presentó dicho grado, que se resolvió a grado 2 en la 5ª semana; de forma que, en la última evaluación, el 60% de los pacientes experimentó MO de grado 1⁴².

Ambos ensayos ejecutaron intervenciones similares, realizando enjuagues bucales en la misma duración y número de veces. No obstante, resulta pertinente mencionar que el ECA de *Charalambous et al.*⁴¹ se llevó a cabo en Chipre, donde la Miel es un producto muy conocido y utilizado a diario por la población, lo que podría facilitar la adherencia de los participantes a la intervención y reforzar así esos resultados favorables. En lo que respecta al ámbito metodológico, resalta que el tamaño muestral en el estudio de *Jayalekshmi et al.*⁴² fue notoriamente inferior. Además, en él, hubo más pacientes que recibieron Quimioterapia concomitante en el grupo control ($p = 0,048$), pudiendo incurrir en un sesgo de comparabilidad⁴².

Diferenciándose de los ECA previos, *Rao et al.*⁴⁰ advirtieron de la aparición de MO tolerable (grados 0,1 y 2) e intolerable (grados 3 y 4), objetivándose un retraso significativo en el grupo de la Miel en las semanas 2 ($p<0,0001$) y 3 ($p<0,003$). Asimismo, al finalizar la 1ª semana, un 84% de los pacientes del grupo control presentó MO de grado 1, mientras que, en el grupo experimental, la incidencia fue de un 24% ($p<0,05$)⁴⁰.

La revisión sistemática y metaanálisis de *Tian et al.*⁴³ contribuyó a evidenciar una menor incidencia de MO grave en el grupo que utilizó la Miel ($p<0,001$), lo que ratifica la capacidad del producto natural de aliviar su severidad. En concordancia con los estudios previos, en este artículo, tampoco se pudo demostrar el efecto preventivo de la Miel, puesto que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la MO, entre los grupos experimental y control ($p=0,18$)⁴³.

En esta misma línea de investigación, los resultados del metaanálisis de *Lima et al.*³⁸ sustentan el uso favorable de la Miel, demostrando una reducción del 67% en la MO de moderada a grave ($p<0,0001$).

Respecto a los efectos adversos de la Miel, este último metaanálisis destaca su potencial cariogénico, considerando que los pacientes que reciben Radioterapia en la región de cabeza y cuello tienen mayor susceptibilidad de presentar hipofunción de las glándulas salivales, xerostomía y caries³⁸. En contraste, los 4 estudios restantes aludieron a la falta de efectos secundarios de la terapia natural, apoyando su tolerancia por parte de las personas⁴⁰⁻⁴³.

Para sustentar aún más su efecto sobre la MO, la gran mayoría de los artículos seleccionados evidencian que este compuesto es capaz de disminuir las interrupciones del tratamiento, ingresos hospitalarios, dolor oral y pérdida de peso⁴⁰⁻⁴³.

En resumen, resulta necesario razonar que la Radioterapia y/o Quimioterapia causaron MO en todas las personas, de modo que la literatura no pudo demostrar el poder preventivo de la Miel. Sin embargo, los resultados impulsan uniformemente el uso de este producto natural en el manejo de la MO en pacientes sometidos a ambos tratamientos, reduciendo la incidencia de los grados más severos.

5.2.2. *Aloe Vera*

El Aloe Vera es una planta que se emplea, históricamente, como agente terapéutico debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y epitelizantes^{38,44}. En efecto, se ha evidenciado que dicho agente natural mejora la cicatrización de la herida, dado que reduce la vasoconstricción y agregación plaquetaria en el lugar de la úlcera, además de incrementar su oxigenación y la formación de colágeno^{38,44}.

Para examinar la eficacia del Aloe Vera en la MO, se han contemplado 4 estudios: 3 ECA y 1 metaanálisis, siendo este último utilizado en la subcategoría previa (**TABLA 4**).

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	MUESTRA	RESULTADOS
Lakhani R, et al. ⁴⁴ 2017	<p>G_E: Aplicación tópica de un gel de Aloe Vera al 10%.</p> <p>G_C: Aplicación tópica de un gel base (sin Aloe Vera).</p> <p><i>*Se debían aplicar una fina capa del gel correspondiente, 3 veces / día, desde el inicio de la MO y durante todo el curso de la RT, evitando ingerir líquidos y alimentos en los 15 min posteriores.</i></p>	100 pacientes G _E (n=51) G _C (n=49)	<p><u>Tiempo medio de aparición de la MO:</u> G_E: 17,5 ± 2,1 vs G_C: 16,8 ± 2,0 → (p=0,043).</p> <p><u>Incidencia de MO severa el último día de RT [tras 5 - 8 semanas de tratamiento]:</u> G_E: MO grados 3 (27,5%) y 4 (0%). G_C: MO grados 3 (77,6%) y 4 (2,0%). (p=0,000) → Diferencia del 52,1%.</p>
Karbasizade S, et al. ⁴⁵ 2021	<p>G₁: Comprimidos de Atorvastatina de 10 mg diarios + enjuague oral de placebo.</p> <p>G₂: Enjuague bucal de Aloe Vera que contenía un 94,5% de extracto de Aloe Vera, concentrado de pera (5%), aroma de limón (0,4%) y ácido cítrico (0,1%) + comprimidos de placebo.</p> <p>G₃: Enjuague bucal de placebo y comprimidos de placebo.</p> <p><i>*Dichas intervenciones se hicieron hasta 2 semanas después de las sesiones de QT.</i></p>	120 pacientes G ₁ (n=40) G ₂ (n=40) G ₃ (n=40)	<p><u>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4):</u> G₂: MO grados 3 (0%) y 4 (0%). G₃: MO grados 3 (17,5%) y 4 (7,5%). (p=0,042) → Diferencia del 25%.</p> <hr/> <p>G₁: MO grados 3 (15%) y 4 (10%). G₂: MO grados 3 (0%) y 4 (0%). (p=0,036) → Diferencia del 25%.</p>
Mansouri P, et al. ³⁹ 2016	<p>G_E: Enjuague bucal con 5 ml de la solución de Aloe Vera.</p> <p>G_C: Enjuague oral de rutina con solución salina, Clorhexidina y nistatina.</p> <p><i>*Los enjuagues se realizaron durante 2 min - 3 veces / día, y evitando comer y beber 30 min después, a lo largo de 2 semanas // (Pacientes sometidos a QT).</i></p>	64 pacientes G _E (n=32) G _C (n=32)	<p>Diferencia entre los días 3 y 14: <u>Intensidad media de la MO:</u> G_E: 0,406 ± 0,559 vs G_C: 0,812 ± 0,644 → (p=0,009).</p> <hr/> <p><u>Intensidad media del dolor por MO:</u> G_E: 0,156 ± 0,627 vs G_C: 1,00 ± 1,759 → (p=0,013).</p>
Lima ICG da S, et al. ³⁸ 2021	-	3 ECA en el metaanálisis, con 145 pacientes.	<u>Reducción de la MO de moderada a grave, inducida por la QT y/o RT:</u> (p=0,02) → 22% .

Tabla 4: Tabla de resultados del efecto del Aloe Vera en la prevención y/o reducción de la severidad de la MO. Fuente: Elaboración propia.

En vista de los resultados de la tabla, se puede demostrar la efectividad del Aloe Vera en la reducción de la intensidad de la MO, siendo estadísticamente significativo en la totalidad de los estudios ($p < 0,05$)^{38,39,44,45}. Al igual que en el caso anterior, los datos se han organizado en función del impacto de la medida no farmacológica, identificando las diferencias entre los grupos de intervención y control.

Dos ensayos clínicos aportaron información sobre la incidencia de la MO, con una disimilitud en la severidad entre ambos grupos, que, tras haber realizado una medición de porcentajes, se encuentra en el siguiente rango: 52,1% - 25%^{44,45}.

*Lakhani et al.*⁴⁴ observaron la mayor diferencia en la intensidad de la MO entre los grupos experimental y control, con un 52,1% ($p < 0,05$). Al finalizar el estudio, 38 participantes del grupo control desarrollaron MO de grado 3, mientras que, en el grupo del Aloe Vera, 14 pacientes presentaron dicho grado⁴⁴. Además, se reveló que la aparición de la Mucositis inducida por la radiación fue significativamente más tardía en el grupo experimental en comparación con el otro grupo ($p = 0,043$)⁴⁴.

Por su parte, el ECA de *Karbasizade et al.*⁴⁵ reflejó una diferencia significativa en la gravedad de la MO (grados 3 y 4) entre los grupos del Aloe Vera y placebo, con una incidencia del 0% y 25%, respectivamente ($p = 0,042$). En este estudio, se muestra, a su vez, la comparativa entre los grupos de la Atorvastatina y Aloe Vera, identificando que un 15% de los pacientes sometidos al tratamiento farmacológico presentó MO de grado 3 y un 10% de grado 4 ($p = 0,036$)⁴⁵. Dichos resultados reafirman la predominancia de las terapias naturales respecto a las medidas farmacológicas, garantizando incluso un mayor efecto terapéutico del enjuague de Aloe Vera.

A diferencia de los estudios citados, en el ECA de *Mansouri et al.*³⁹, se explicitó la intensidad media de la MO al comparar los resultados del 3º con el 14º día, donde se encontró una reducción significativa en el grupo de intervención sobre el control [$(p = 0,009)$; $0,406 \pm 0,559$ frente a $0,812 \pm 0,644$]. Sin embargo, en el 1º día, no se identificó una significación estadística entre grupos ($p = 0,178$), por lo que podría deducirse que la intensidad de la MO cambia significativamente con el transcurso del tiempo, alcanzando su punto máximo en los días 5 y 7³⁹.

Siguiendo en el marco de la interpretación de los datos, se ha identificado un efecto mayor en la aplicación tópica del gel de Aloe Vera ante el enjuague bucal, pudiendo deberse a diversos factores: existencia de doble – ciego, implementación adecuada y sistemática de la intervención, o bien, que el gel podría adherirse durante tiempo prolongado en la cavidad bucal y las lesiones presentes. En este contexto, podría decirse, también, que los mayores efectos del Aloe Vera ocurren en pacientes sometidos a Radioterapia y Quimioterapia concomitante.

Por otra parte, resulta sugerente señalar que, en los ECA de *Mansouri et al.*³⁹ y *Lakhani et al.*⁴⁴, se objetivó un descenso significativo ($p < 0,05$) del dolor secundario a la MO, necesidad de medicamentos de apoyo y pérdida de peso en los pacientes que recibieron Aloe Vera, además de obtener puntuaciones más positivas en la calidad de vida.

Del mismo modo, el metaanálisis de *Lima et al.*³⁸ determina que la aplicación de Aloe Vera se asoció a una disminución del 22% en la MO de moderada a grave ($p = 0,02$), lo que respalda sus efectos beneficiosos sobre la reparación del tejido dañado.

En conclusión, y al igual que ocurre con la Miel, se ha podido apreciar que todos los pacientes desarrollaron algún grado de MO, por lo que no es posible indicar que el Aloe Vera sea eficaz

para evitar su aparición. No obstante, los resultados sostienen que este agente natural promueve el alivio de la sintomatología de la MO inducida por la Radioterapia y/o Quimioterapia, comportándose como una medida efectiva en la reducción de su severidad.

Tras finalizar el análisis de la categoría relativa a los Productos Naturales, se puede concluir que, en ambas intervenciones, la MO actúa como un efecto secundario del tratamiento oncológico potencialmente inevitable, pues no se ha podido demostrar su capacidad profiláctica. En contraste, los datos obtenidos corroboran que la Miel y Aloe Vera son métodos efectivos para reducir la gravedad de la MO, causada tanto por la Radioterapia como la Quimioterapia. Igualmente, representan medidas seguras y sin efectos secundarios relevantes, fácilmente accesibles y de bajo coste, que fomentan el autocuidado de los pacientes^{39,42,44}. También, al minimizar las complicaciones derivadas de la Mucositis, impulsan el bienestar de las personas, mejorando su calidad de vida.

6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

La presente Revisión Crítica divulga la existencia de tres intervenciones no farmacológicas para la prevención y/o tratamiento de la MO, fomentando un acercamiento más preciso al fenómeno de estudio.

En términos generales, la Crioterapia Oral representa una de las medidas más examinadas y alentadoras de la literatura vigente. Tras el análisis riguroso de los estudios seleccionados, se ha podido demostrar, firmemente, la efectividad de la Crioterapia Oral en la prevención y reducción de la severidad de la MO inducida por agentes quimioterápicos de vida media corta. En efecto, aunque se ha encontrado algún artículo donde no se logró significación estadística, se puede apreciar un impacto favorable en la totalidad de los estudios. Conocido como un método rentable, sencillo y no invasivo, su eficacia se fundamenta en la vasoconstricción estimulada por el hielo, que disminuye el flujo sanguíneo de la Mucosa Oral, consiguiendo una menor concentración local del fármaco antineoplásico.

En referencia a los Productos Naturales, la investigación concluye que la Miel y Aloe Vera son significativamente capaces de aliviar la sintomatología y reducir la intensidad de la MO en pacientes sometidos a Radioterapia y/o Quimioterapia. Bajo esta perspectiva, cabe enfatizar que ambas terapias naturales contienen propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antimicrobianas y epitelizantes, lo que argumenta el efecto protector de la Mucosa Oral. Sin embargo, no existe evidencia científica contundente que verifique su efectividad para prevenir la aparición de la MO. En atención a lo citado, la mayoría de los estudios mencionan la necesidad de seguir investigando, con calidad y rigor metodológicos, para validar dichos hallazgos y evaluar el efecto profiláctico.

En el marco de las limitaciones, los resultados de algunos artículos están circunscritos por determinados obstáculos de la metodología, que favorecen la incursión en sesgos importantes. Entre ellos, se encuentran el reducido tamaño muestral, la falta de homogeneidad entre grupos respecto a las variables de confusión y la dificultad de integrar el diseño doble – ciego. En esta misma línea, la insuficiente descripción de las intervenciones de la Miel y Aloe Vera en algún artículo podría complicar su réplica, al no concretar la dosis de los enjuagues o el momento de su realización. Igualmente, el hecho de que los estudios seleccionados provengan de múltiples países podría dificultar la comparación entre ellos, dado que ciertos factores influyentes de la MO (alimentación, tabaquismo, higiene bucal, adherencia a las medidas, etc.) pueden estar vinculados a la cultura y contexto de cada territorio.

En contraposición, un hecho favorable a subrayar es la existencia de uniformidad en las escalas empleadas para medir la variable dependiente, lo que fomenta la homogeneidad entre estudios y asegura su adecuada comparabilidad. En particular, los 3 ECA del Aloe Vera usaron la Escala de la OMS, mientras que, en la Miel, predominó íntegramente la Escala RTOG. Por su parte, 8

estudios correspondientes a la Crioterapia Oral utilizaron la Escala de la OMS y solo en 2 artículos se distinguió la Escala del NCI.

Por consiguiente, se sugiere realizar futuros estudios a gran escala y con diseños robustos que solventen las limitaciones precedentes. Asimismo, podría ser beneficioso explorar el efecto combinado de la terapia de frío con otros agentes naturales, pudiendo intensificar, de ese modo, la eficacia sobre la MO.

En definitiva, resulta primordial incrementar el conocimiento en este campo e incentivar la investigación liderada por los profesionales de Enfermería, quienes adquieren una importante responsabilidad en la prevención y manejo de esta área de cuidado. El actual análisis de las intervenciones no farmacológicas permite que se puedan implementar en el plan de cuidados, promoviendo el bienestar de los pacientes oncológicos y potenciando su autocuidado, al ser de fácil administración y disponibilidad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?: SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica; 2019 [consultado 13 oct 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2021: SEOM; 2021.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2022: SEOM; 2022.
4. López de Munain A, Audicana C. Cáncer en la Comunidad Autónoma de Euskadi 2001-2017. País Vasco: Departamento de Salud del Gobierno Vasco; 2019.
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer: World Health Organization; 2021 [consultado 13 oct 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. De la Fuente Ramos M, Chicote Carquero S, Durán Fernández A, Fernández Vázquez I, Iglesias Casals S, Legido Díaz R. El paciente oncológico. En: De la Fuente Ramos M. Enfermería médico-quirúrgica. Vol. I. Colección Enfermería S21. 3ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2015. p. 163-204.
7. Carreras E. Las células madre de la sangre y el trasplante de médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical. Guía del trasplante de médula ósea para el paciente: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia; 2016. Disponible en: https://www.fcarreras.org/guia-del-trasplante-de-medula-osea_1388727.pdf
8. Valer JB, Curra M, Gabriel AF, Schmidt TR, Ferreira MBC, Roesler R, et al. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr Dent.* 2021; 31 (2): 238 – 46.
9. Peña Molinero C, Manso Melgosa AB, González Casado R, Santillán García A, Febrero Ortiz de Quintana A, Ortega Barriuso R. Cuidados de enfermería en la mucositis del paciente oncológico: revisión de evidencias. *Ene.* 2017; 11 (2).
10. Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av Odontoestomatol.* 2016; 32 (6): 291 – 300.
11. Bartolomé-Alonso A, Pardal-Refoyo JL. Revisión sobre prevención y tratamiento de la mucositis oral en cáncer de cabeza y cuello. *Rev ORL.* 2019; 10 (4): 269 – 77.
12. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. *Rev Estomat.* 2012; 20 (1): 39 – 44.

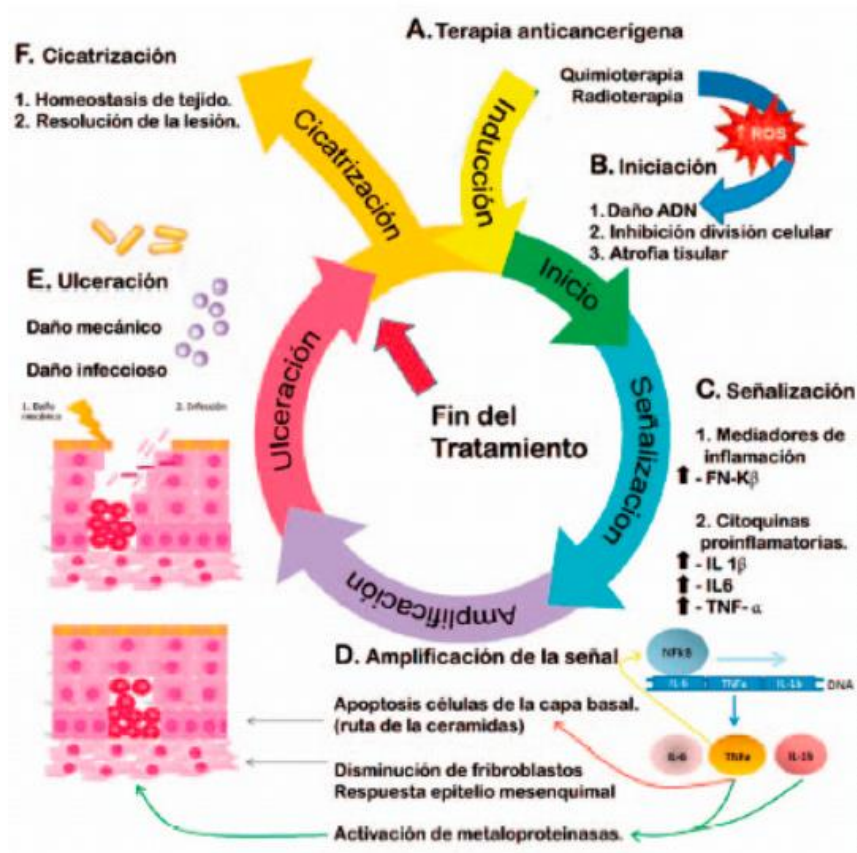
13. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (2): 25.
14. Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70 (12): 1025 – 32.
15. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis*. 2011; 17 (6): 550 – 9.
16. Araújo SNM, Luz MHBA, da Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO. El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermería. *Rev Latino Am Enfermagem*. 2015; 23 (2): 267 – 74.
17. Alvariño-Martín C, Sarrión-Pérez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6 (1): e74 – 80.
18. Miranda-Silva W, da Fonseca FP, Gomes AA, Mafra ABB, Rocha V, Fregnani ER. Oral mucositis in paediatric cancer patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation preventively treated with professional dental care and photobiomodulation: Incidence and risk factors. *Int J Paediatr Dent*. 2022; 32 (2): 251 – 63.
19. Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *Int. J. Odontostomat*. 2021; 15 (1): 263 – 70.
20. Singh V, Singh AK. Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020; 11 (2): 159 – 68.
21. De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. *Rev Estomatol Herediana*. 2016; 26 (1): 47 – 55.
22. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2011; 27 (4): e1-16.
23. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014; 58 (2): 341 – 9.
24. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong, C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020; 126 (19): 4423 – 31.
25. Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, et al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015; 13 (4): 309 – 15.
26. Consejo General de Colegios de Diplomados en Enfermería. Código Deontológico de la Enfermería Española.

27. Mora Guillart L. Los principios éticos y bioéticos aplicados a la calidad de la atención en enfermería. *Rev Cubana Oftalmol.* 2015; 28 (2): 228 – 33.
28. Rodrigues AB, Aguiar MIFD, Oliveira PPD, Alves NP, Silva RA, Vitorino WDO, et al. Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. *Rev Latino Am Enfermagem.* 2020; 28: e3363.
29. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Middle East J Cancer.* 2012; 3 (2-3): 55 – 64.
30. Idayu Mat Nawi R, Lei Chui P, Wan Ishak WZ, Hsien Chan CM. Oral Cryotherapy: Prevention of Oral Mucositis and Pain Among Patients With Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2018; 22 (5): 555 – 60.
31. 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): 339 – 44.
32. Batlle M, Morgades M, Vives S, Ferra C, Oriol A, Sancho J-M, et al. Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Eur J Haematol.* 2014; 93 (6): 487 – 91.
33. Dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2016; 24 (10): 4393 – 8.
34. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Support Care Cancer.* 2020; 28 (4): 1747 – 54.
35. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus.* 2019; 16 (2): 207 – 13.
36. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016; 18 (4): e24775.
37. Baysal E, Sari D, Vural F, Çağırğan S, Saydam G, Töbü M, et al. The Effect of Cryotherapy on the Prevention of Oral Mucositis and on the Oral pH Value in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Semin Onco Nurs.* 2021; 37 (3): 151146.

38. Lima ICG da S, de Fátima Souto Maior L, Gueiros LAM, Leão JC, Higino JS, Carvalho AAT. Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta – analysis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25 (6): 4115 – 24.
39. Mansouri P, Haghighi M, Beheshtipour N, Ramzi M. The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy – Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016; 4 (2): 119 – 26.
40. Rao S, Hegde SK, Rao P, Dinkar C, Thilakchand KR, George T, et al. Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. *Foods*. 2017; 6 (9): 77.
41. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018; 34: 89 – 97.
42. Jayalekshmi JL, Lakshmi R, Mukerji A. Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. *Gulf J Oncolog*. 2016; 1 (20): 30 – 7.
43. Tian X, Xu L, Liu X, Wang CC, Xie W, Jiménez-Herrera MF, et al. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020; 9 (4): 1431 – 41.
44. Lakhani R, Kshirsagar AY, Chedha R. Efficacy of Aloe Vera gel topical application on Radiation Induced Mucositis in Head and Neck Malignancy: A Double-blind, Randomised Clinical trial in Mumbai, India. 2017.
45. Karbasizade S, Ghorbani F, Ghasemi Darestani N, Mansouri-Tehrani MM, Kazemi AH. Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021; 13 (4): 110 – 6.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: FASES FISIOLÓGICAS DE LA MUCOSITIS ORAL



Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av Odontostomatol.* 2016; 32 (6): 291 – 300.

8.2. ANEXO 2: FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS HABITUALES QUE INDUCEN MUCOSITIS ORAL

Antimetabolitos	DNA-interactive drugs	Anti-mitotic drugs
Cytarabine	Actinomycin D	Docetaxel
5-Fluorouracil	Amsacrin	Vinblastine
Floxuridine	Bleomycin	Vindesine
Methotrexate	Doxorubicin	
Thioguanin	Etoposide	
	Mitoxantron	

Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011; 17 (6): 550 – 9.

8.3. ANEXO 3: ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL

8.3.1. Escala de Toxicidad Oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Grade	WHO scale
1	Oral soreness, erythema
2	Erythema, ulcers, patient can swallow solid food
3	Ulcers with extensive erythema patient cannot swallow food
4	Mucositis to the extent that alimentation not possible
5	NA

WHO: World Health Organization; NA: Not applicable. The WHO Grading system for Oral mucositis.[5] Grade 0: No mucositis present, Grade 1: Irritation of Oral mucosa .with pain no overt ulceration patient have normal diet, Grade 2: Sore evident in oral mucosa, patient still able to swallow solid food, Grade 3: Patient experience sensitivity when swallowing solid food , liquid diet is necessary, Grade 4: Patient unable to swallow total parenteral nutrition or tube feeding is necessary

Singh V, Singh AK. Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg.* 2020; 11 (2): 159– 68.

8.3.2. Escala de Toxicidad Oral del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

Grade	NCI-CTCAE scale
1	Painless ulcers, erythema, or mild pain in the absence of lesion intervention not required
2	Painful erythema, edema, or ulcers but eating or swallowing possible modified diet indicated
3	Painful erythema, edema or ulcers interfering with oral intake, requiring IV hydration
4	Severe ulceration or requiring parenteral or enteral nutrition support or prophylactic intubation
5	Death related to toxicity

Singh V, Singh AK. Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg.* 2020; 11 (2): 159– 68.

8.3.3. Escala elaborada por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Escala	Terapia antineoplásica	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
RTOG/ EORTC	RT	Sin cambios	Eritema Dolor leve que no requiere analgesia.	Mucositis parcheada. Sangrado inflamatorio. Dolor moderado que requiere analgesia.	Mucositis confluente. Dolor severo	Ulceración. Hemorragia. Necrosis.

De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. *Rev Estomatol Herediana.* 2016; 26 (1): 47– 55.

8.4. ANEXO 4: TABLA DE CONCEPTOS DE BÚSQUEDA

Objetivo de búsqueda: Identificar la efectividad de distintas intervenciones no farmacológicas (Crioterapia Oral, Miel y Aloe Vera) para la prevención y/o reducción de la severidad de la Mucositis Oral en pacientes oncológicos, sometidos a tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia.

Concepto de Búsqueda	Lenguaje natural		Lenguaje Controlado (descriptor)
	Sinónimo	Inglés	
MUCOSITIS ORAL	Estomatitis	Oral Mucositis Stomatitis	Medline (MeSH): Stomatitis CINAHL (Descriptor de CINAHL): Stomatitis Cochrane Database (MeSH): Stomatitis CUIDEN: Estomatitis / Mucositis
PREVENCIÓN	Medida preventiva Profilaxis	Prevention Preventive measure Prophylaxis	Medline (MeSH): Primary Prevention / Tertiary Prevention CINAHL (Descriptor de CINAHL): Preventive Health Care Cochrane Database (MeSH): Primary Prevention / Tertiary Prevention CUIDEN: Prevención / Prevención primaria
RADIOTERAPIA		Radiotherapy	Medline (MeSH): Radiotherapy CINAHL (Descriptor de CINAHL): Radiotherapy Cochrane Database (MeSH): Radiotherapy CUIDEN: Radioterapia
QUIMIOTERAPIA	Agentes citostáticos Agentes antineoplásicos	Chemotherapy Cytostatic agents Antineoplastic agents	Medline (MeSH): Drug Therapy CINAHL (Descriptor de CINAHL): Drug Therapy / Chemotherapy, Cancer Cochrane Database (MeSH): Drug Therapy CUIDEN: Quimioterapia
CRIOTERAPIA	Escamas de hielo Terapia de frío Enfriamiento oral	Cryotherapy Ice chips Cold therapy Oral cooling	Medline (MeSH): Cryotherapy CINAHL (Descriptor de CINAHL): Cryotherapy Cochrane Database (MeSH): Cryotherapy CUIDEN: Crioterapia
MIEL		Honey	Medline (MeSH): Honey CINAHL (Descriptor de CINAHL): Honey Cochrane Database (MeSH): Honey CUIDEN: Miel
ALOE VERA		Aloe Vera	Medline (MeSH): Aloe CINAHL (Descriptor de CINAHL): Aloe Cochrane Database (MeSH): Aloe CUIDEN: Aloe Vera

8.5. ANEXO 5: TABLA DE ECUACIÓN DE BÚSQUEDA

Objetivo de búsqueda: Identificar la efectividad de distintas intervenciones no farmacológicas (Crioterapia Oral, Miel y Aloe Vera) para la prevención y/o reducción de la severidad de la Mucositis Oral en pacientes oncológicos, sometidos a tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia.

<u>Base de Datos</u>	<u>Ecuación de búsqueda</u>	<u>Nº Resultados encontrados</u>	<u>Observaciones</u>	<u>Nº Artículos válidos por título y/o abstract</u>	<u>Nº Artículos disponibles a texto completo</u>	<u>Nº Artículos a integrar en el TFG</u>
1ª MEDLINE (OVID)	Stomatitis AND (Primary Prevention OR Tertiary Prevention) AND (Radiotherapy OR Drug Therapy) <i>*Búsqueda centrada</i>	0	La búsqueda no es efectiva, puesto que no se obtiene ningún artículo. Se decide realizar una búsqueda multicampo, empleando la palabra "Prevention", con el fin de ampliar los resultados.	-	-	-
2ª MEDLINE (OVID)	<u>Búsqueda multicampo:</u> Stomatitis AND Prevention AND (Radiotherapy OR Drug Therapy) <u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts	266	La búsqueda no es efectiva porque es demasiado amplia. Se decide ajustar la búsqueda sin especificar el término "Prevención".	-	-	-

<p>3ª MEDLINE (OVID)</p>	<p>Stomatitis AND (Radiotherapy OR Drug Therapy)</p> <p><u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	<p>56</p>	<p>La búsqueda resulta efectiva, pues se obtienen artículos relacionados con la temática del trabajo.</p> <p><i>*No obstante, tras la lectura por título y/o abstract, se observa que 41 artículos no responden al objetivo general de la revisión y 9 no cumplen con los criterios de inclusión.</i></p> <p>Se procede a elaborar las búsquedas avanzadas, utilizando el descriptor de cada una de las medidas no farmacológicas seleccionadas. Así, puede que algunos artículos que contemplen el efecto terapéutico de las medidas, incluyan también información sobre su acción preventiva.</p>	<p>6</p>	<p>6</p>	<p>1</p>
<p>4ª MEDLINE (OVID)</p>	<p>Stomatitis AND Cryotherapy</p> <p><u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	<p>30</p>	<p>La búsqueda es efectiva, ya que varios artículos están asociados al objetivo de la presente revisión.</p> <p><i>*Tras realizar la lectura por título y/o abstract, se objetiva que 8 artículos no cumplen con los criterios de inclusión, 12 no responden al objetivo general y uno está duplicado de búsquedas anteriores.</i></p>	<p>9</p>	<p>9</p>	<p>4</p>

			Se decide introducir una nueva ecuación de búsqueda con el MeSH "Honey".			
5ª MEDLINE (OVID)	<p>Stomatitis AND Honey</p> <p><u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	26	<p>La búsqueda es efectiva, dado que algunos estudios encontrados se relacionan con el objetivo general.</p> <p><i>*En la lectura por título y/o abstract, se percibe que 5 artículos no cumplen con los criterios de inclusión, 6 se encuentran duplicados y los 5 restantes no responden al objetivo planteado.</i></p> <p>Se decide formular la siguiente ecuación de búsqueda con el MeSH "Aloe".</p>	10	8	2
6ª MEDLINE (OVID)	<p>Stomatitis AND Aloe</p> <p><u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	2	<p>La búsqueda es muy escasa, por lo que se decide ampliar los resultados, llevando a cabo una búsqueda multicampo con la palabra "Prevention".</p>	-	-	-

<p>7ª MEDLINE (OVID)</p>	<p><i>Búsqueda multicampo:</i> Stomatitis AND Aloe AND Prevention</p> <p><u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021); Abstracts</p>	<p>5</p>	<p>La búsqueda es efectiva, aunque sea reducida, pues se obtienen artículos relacionados con el objetivo.</p> <p><i>*Después de leer el título y/o abstract, se observa que un artículo no cumple con el criterio de inclusión de tipo de publicación y otro está duplicado.</i></p>	<p>3</p>	<p>3</p>	<p>1</p>
<p>1ª CINAHL</p>	<p>Stomatitis AND (Radiotherapy OR Chemotherapy, Cancer)</p> <p><u>Límites:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	<p>82</p>	<p>La búsqueda resulta efectiva, dado que se obtienen artículos asociados a la temática del trabajo.</p> <p><i>*Sin embargo, tras la lectura por título y/o abstract, se objetiva que 12 artículos no cumplen con los criterios de inclusión, 32 están duplicados de búsquedas previas y los 35 restantes no coinciden con el objetivo general.</i></p> <p>Se procede a formular las búsquedas, añadiendo cada una de las medidas no farmacológicas elegidas, al igual que en la Base de Datos anterior.</p>	<p>3</p>	<p>3</p>	<p>1</p>
<p>2ª CINAHL</p>	<p>Stomatitis AND Cryotherapy</p> <p><u>Límites:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p>	<p>39</p>	<p>La búsqueda es efectiva, ya que diversos artículos corresponden con el objetivo de esta revisión.</p> <p><i>*Aun así, tras revisar el título y/o abstract, se evidencia que 23 artículos se encuentran duplicados, 8 no cumplen con</i></p>	<p>7</p>	<p>4</p>	<p>4</p>

	<i>*Búsqueda centrada</i>		<p><i>los criterios de inclusión y otro no se ajusta al objetivo general.</i></p> <p>Se introduce una nueva búsqueda incluyendo el tesoro relativo a la Miel.</p>			
3ª CINAHL	<p>Stomatitis AND Honey</p> <p><u>Límites:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	20	<p>La búsqueda es efectiva porque algunos estudios se asocian al objetivo del trabajo.</p> <p><i>*Sin embargo, después de revisar el título y/o abstract, se observa que 13 artículos están duplicados de búsquedas previas, 5 no coinciden con los criterios de inclusión y otro no responde al objetivo general.</i></p> <p>Se procede a formular la siguiente ecuación de búsqueda con el descriptor "Aloe".</p>	1	1	0
4ª CINAHL	<p>Stomatitis AND Aloe</p> <p><u>Límites:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p> <p><i>*Búsqueda centrada</i></p>	6	<p>La búsqueda es efectiva, a pesar de ser escasa. Se obtiene algún artículo relacionado con la temática de la revisión.</p> <p><i>*Tras la lectura (título y/o abstract), se aprecia que un artículo no responde al objetivo general y los otros 4 restantes ya han aparecido en búsquedas anteriores.</i></p>	1	1	0
1ª CUIDEN	<p>(Estomatitis OR Mucositis) AND Prevención</p>	7	<p>La búsqueda resulta poco efectiva, pues varios artículos no se consideran como válidos.</p>	3	2	0

	<p><u>Filtros:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p>		<p><i>*Tras la lectura por título y/o abstract, se observa que 2 artículos no cumplen con los criterios de inclusión, uno está duplicado y otro no se ajusta al objetivo general.</i></p> <p>Se procede a formular las búsquedas incluyendo el descriptor de cada uno de los métodos no farmacológicos elegidos, al igual que se ha realizado previamente.</p>			
<p>2ª CUIDEN</p>	<p>(Estomatitis OR Mucositis) AND Crioterapia</p> <p><u>Filtros:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p>	<p>4</p>	<p>La búsqueda no es totalmente efectiva, ya que se obtiene un número de resultados escaso.</p> <p><i>*Además, en la lectura por título y/o abstract, se contempla que 3 de los 4 artículos encontrados han aparecido en la búsqueda anterior.</i></p> <p>Se procede a efectuar la búsqueda con el descriptor relativo a la Miel.</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>0</p>
<p>3ª CUIDEN</p>	<p>(Estomatitis OR Mucositis) AND Miel</p> <p><u>Filtros:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)</p>	<p>1</p>	<p>La búsqueda resulta poco efectiva, puesto que es muy reducida.</p> <p><i>*Aun así, tras revisar el artículo por título y/o abstract, se aprecia que podría responder al objetivo general de la revisión.</i></p> <p>Se decide realizar otra búsqueda, incluyendo el descriptor de la última medida seleccionada (Aloe Vera).</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>0</p>

4ª CUIDEN	(Estomatitis OR Mucositis) AND Aloe Vera <u>Filtros:</u> Fecha de publicación (2011 – 2021)	0	La búsqueda no es efectiva, pues no se obtiene ningún resultado.	-	-	-
------------------	---	---	--	---	---	---

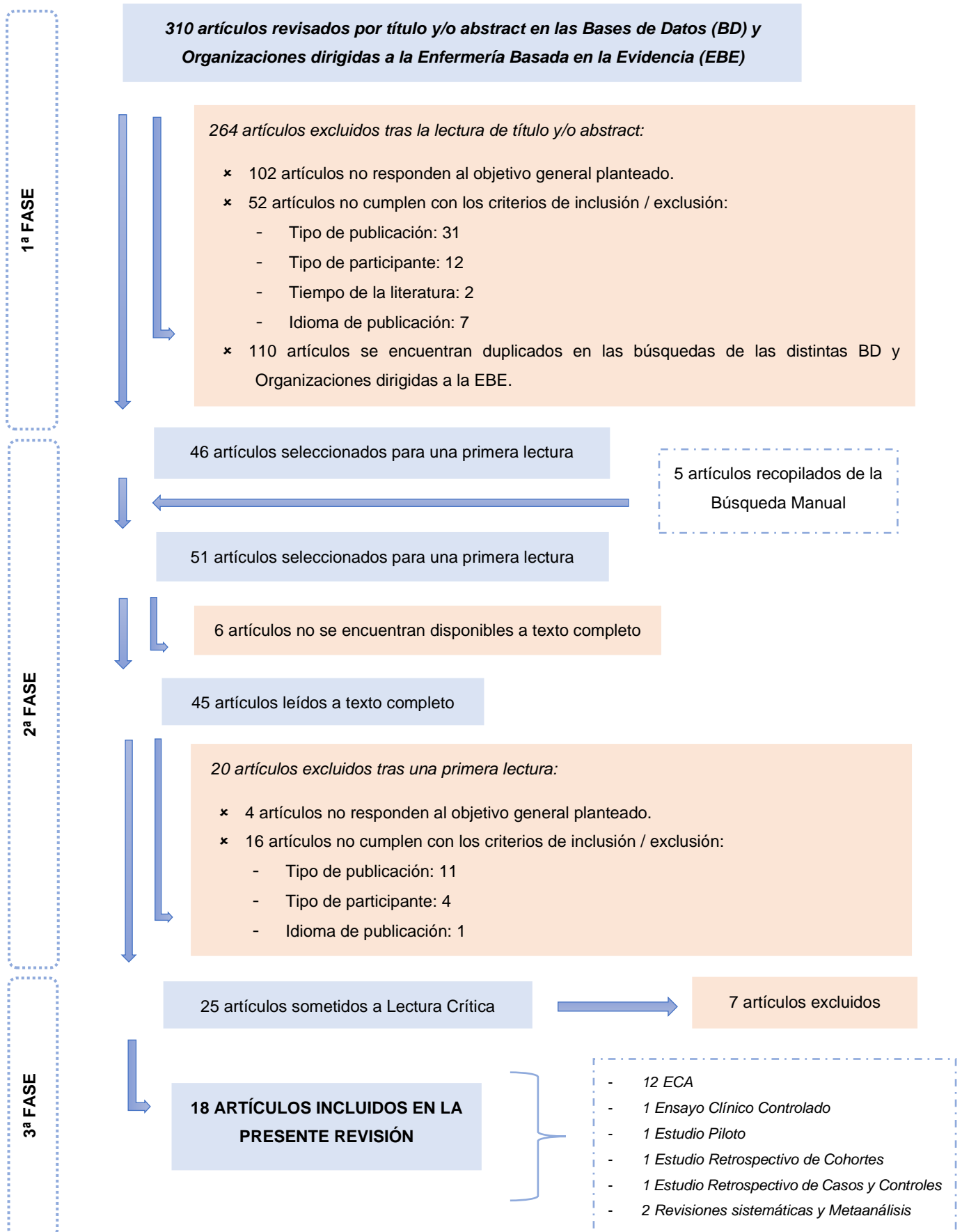
<u>Organizaciones dirigidas a la EBE</u>	<u>Ecuación de búsqueda</u>	<u>Nº Resultados encontrados</u>	<u>Observaciones</u>	<u>Nº Artículos válidos por título y/o abstract</u>	<u>Nº Artículos disponibles a texto completo</u>	<u>Nº Artículos a integrar en el TFG</u>
1ª COCHRANE LIBRARY	Stomatitis AND Cryotherapy <u>Límites:</u> Publication Date (January 2011 – December 2021)	17	La búsqueda es efectiva , ya que varios artículos responden al objetivo general. <i>*No obstante, tras la lectura (título y/o abstract), se comprueba que 13 estudios están duplicados de búsquedas anteriores, 2 no coinciden con el objetivo planteado y el último no cumple con los criterios de inclusión.</i> Se decide formular una nueva búsqueda empleando el MeSH “Honey”.	1	1	0

<p>2ª COCHRANE LIBRARY</p>	<p>Stomatitis AND Honey</p> <p><u>Límites:</u> Publication Date (January 2011 – December 2021)</p>	<p>12</p>	<p>La búsqueda resulta poco efectiva. <i>*Esto se debe a que, después de revisar los resultados encontrados por título y/o abstract, se aprecia que 9 artículos están duplicados, 2 no responden al objetivo general y el otro estudio restante no cumple con los criterios de inclusión.</i></p> <p>Se procede a elaborar la siguiente búsqueda con el MeSH de la última medida seleccionada ("Aloe").</p>	<p>0</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>3ª COCHRANE LIBRARY</p>	<p>Stomatitis AND Aloe</p> <p><u>Límites:</u> Publication Date (January 2011 – December 2021)</p>	<p>5</p>	<p>La búsqueda es poco efectiva, ya que se obtiene un número de artículos reducido. <i>*Además, en la lectura por título y/o abstract, se objetiva que 4 de los documentos conseguidos se encuentran duplicados y el otro no responde al objetivo general.</i></p>	<p>0</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>NICE (National Institute for Health and Care Excellence)</p>	<p>Oral mucositis AND Prevention</p>	<p>0</p>	<p>La búsqueda no es efectiva, puesto que no se consigue ningún resultado.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

<u>Búsqueda Manual</u>	<u>Ecuación de búsqueda</u>	<u>Nº Resultados encontrados</u>	<u>Observaciones</u>	<u>Nº Artículos válidos por título y/o abstract</u>	<u>Nº Artículos disponibles a texto completo</u>	<u>Nº Artículos a integrar en el TFG</u>
SEMINARS IN ONCOLOGY NURSING	(Oral mucositis OR Stomatitis) AND Prevention <u>Límites:</u> Publication Year (2011 – 2021)	26	La búsqueda no es efectiva, pues la gran mayoría de los artículos no están relacionados con el objetivo general y uno de ellos ya ha sido seleccionado en una búsqueda de CINAHL.	-	-	-
ELSEVIER	Oral mucositis AND Cryotherapy <u>Límites:</u> Artículos de revistas; Texto completo y MEDLINE	274	La búsqueda es efectiva , a pesar de ser amplia; se obtiene algún artículo que responde al objetivo general.	1	1	1
GOOGLE ACADÉMICO	(Oral mucositis OR Stomatitis) AND Aloe Vera AND Prevention AND (Radiotherapy OR Chemotherapy) <u>Límites:</u> Fecha de publicación (2017 – 2021)	794	La búsqueda resulta poco efectiva , ya que es demasiado amplia; aun así, se consigue algún artículo relacionado con el objetivo planteado.	2	2	2

<p>EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY</p>	<p>(Oral mucositis OR Stomatitis) AND Cryotherapy</p>	<p>1</p>	<p>La búsqueda es efectiva, a pesar de haber obtenido un único artículo, puesto que este responde al objetivo general.</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>1</p>
<p>FOODS JOURNAL</p>	<p>(Oral mucositis OR Stomatitis) AND Honey</p>	<p>2</p>	<p>La búsqueda es efectiva, aunque sea escasa, ya que se consigue algún artículo asociado al objetivo del trabajo.</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>1</p>

8.6. ANEXO 6: DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS



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

8.7.1. Lectura Crítica de un Estudio de Investigación Cuantitativa

ARTÍCULO:			
<p>Mansouri P, Haghghi M, Beheshtipour N, Ramzi M. The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy – Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2016; 4 (2): 119 – 26.</p>			
Objetivos e hipótesis	<p>¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?</p>	Sí	<p>¿Por qué? Identifica los elementos de la pregunta PICO: P: Pacientes sometidos a Quimioterapia. I: Solución de Aloe Vera. C: Enjuagues bucales de rutina, que incluían solución salina, Clorhexidina y nistatina. O: Intensidad de la Estomatitis y su dolor.</p>
Diseño	<p>¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?</p>	Sí	<p>¿Por qué? Se trata de un Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), que consta de un grupo control y un grupo de intervención. Este tipo de diseño es adecuado y coherente con el objetivo, ya que permite analizar la efectividad de la solución de Aloe Vera, pudiendo comparar ambos grupos. También, existe una asignación aleatoria de los participantes, evitando así incurrir en un posible sesgo de comparabilidad. Un ECA constituye el diseño más vigoroso para evaluar el efecto de una medida, pues es el que más sesgos controla.</p>
	<p>Si se trata de un estudio de intervención/experimental:</p> <p>¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada?</p> <p>¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?</p>	R	<p>¿Por qué? ** La intervención podría ser replicada porque se describe de forma exhaustiva. En el <u>grupo de intervención</u>, se solicitó a los pacientes que se enjuagaran la boca con 5 ml de la solución de Aloe Vera durante 2 minutos (3 veces/día), y evitaran comer y beber 30 minutos después, durante 2 semanas. Por su parte, los participantes del <u>grupo control</u> realizaron enjuagues bucales de rutina, con solución salina, Clorhexidina y nistatina (con la misma frecuencia y condiciones que en el grupo de intervención). ** No se especifica que se hayan puesto en práctica medidas que garanticen la sistematicidad.</p>

Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Sí	<p>¿Por qué?</p> <p>Se describen los criterios de inclusión de la población: pacientes con una edad superior a 18 años, diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Linfocítica Aguda, que se encuentren en tratamiento de Quimioterapia, y muestren voluntad de cooperación en el estudio.</p>
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Sí	<p>¿Por qué?</p> <p>Se explicita que los participantes fueron seleccionados a través de un muestreo de conveniencia. Por consiguiente, se inscribieron en el estudio aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y firmaran el Consentimiento Informado por escrito.</p>
	¿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?	Sí	<p>¿Por qué?</p> <p>El tamaño muestral se calculó conforme a los objetivos del ensayo clínico y los estudios anteriores, y considerando una potencia estadística del 80% y $\alpha=0,05$. De este modo, se determinó un tamaño muestral de 64 sujetos (32 en cada grupo), utilizando el software NCSS y la siguiente fórmula:</p> $n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí	<p>¿Por qué?</p> <p>La severidad de la Estomatitis se registró según las listas de comprobación de la intensidad de la Mucositis Oral de la OMS, y se detallan claramente los diferentes grados en los que se puede clasificar. Se refleja que la fiabilidad y validez de dicha escala han sido confirmadas en numerosas investigaciones.</p> <p>Por otro lado, el dolor se evaluó mediante la Escala Visual Analógica (EVA), que se trata de un instrumento fiable y validado.</p> <p>Tanto la MO como el dolor fueron examinados, en ambos grupos, en los días 1,3,5,7 y 14, manteniendo un proceso de medición sistemático.</p>

Control de Sesgos	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	R	¿Por qué? No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y grupo de intervención en cuanto a la edad, sexo, estado civil, nivel de educación y tipo de enfermedad ($p > 0,05$). No obstante, los resultados de la prueba exacta de Fisher revelaron una diferencia significativa entre ambos grupos respecto a la ocupación ($p = 0,01$). Aun así, el artículo subraya que, debido a la aleatorización, esto no pudo afectar a las variables principales.
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada?	R	¿Por qué? Existe ciego de los dos investigadores que examinaron la Estomatitis y el dolor, pues se menciona que ambos no conocían el objetivo ni el tipo de intervención de cada grupo. No se indica que se hayan implementado medidas para controlar el cegamiento de los pacientes investigados.
Resultados	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí	¿Por qué? El estudio refleja los resultados obtenidos y compara los dos grupos, indicando que se encontró una diferencia significativa entre los grupos control y de intervención, entre los días 3 – 14 [severidad media de MO → $G_{ALOE\ VERA}: 0,406 \pm 0,559$ vs $G_{CONTROL}: 0,812 \pm 0,644$ ($p = 0,009$) e intensidad media del dolor → $G_{ALOE\ VERA}: 0,156 \pm 0,627$ vs $G_{CONTROL}: 1,00 \pm 1,759$ ($p = 0,013$)]. Dichos resultados confirman la hipótesis: el Aloe Vera fue eficaz para reducir la intensidad de la Estomatitis y su dolor, pudiendo ser útil para prevenir y tratar la MO inducida por la Quimioterapia, sin ocasionar ningún efecto secundario.
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí	¿Por qué? A pesar de la existencia de posibles sesgos (de intervención, efecto Placebo y/o Hawthorne), el presente estudio responde al objetivo de la revisión, aportando información relevante y coherente.

8.7.2. Guion de Lectura Crítica de Estudios de Investigación Cuantitativa

ARTÍCULOS:

1. 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): 339 – 44.
2. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Middle East J Cancer.* 2012; 3 (2-3): 55 – 64.
3. Idayu Mat Nawi R, Lei Chui P, Wan Ishak WZ, Hsien Chan CM. Oral Cryotherapy: Prevention of Oral Mucositis and Pain Among Patients With Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2018; 22 (5): 555 – 60.
4. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus.* 2019; 16 (2): 207 – 13.
5. Rodrigues AB, Aguiar MIFD, Oliveira PPD, Alves NP, Silva RA, Vitorino WDO, et al. Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. *Rev Latino Am Enfermagem.* 2020; 28: e3363.
6. Dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2016; 24 (10): 4393 – 8.
7. Batlle M, Morgades M, Vives S, Ferrà C, Oriol A, Sancho J-M, et al. Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Eur J Haematol.* 2014; 93 (6): 487 – 91.
8. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18 (4): e24775.
9. Baysal E, Sari D, Vural F, Çağırğan S, Saydam G, Töbü M, et al. The Effect of Cryotherapy on the Prevention of Oral Mucositis and on the Oral pH Value in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Semin Onco Nurs.* 2021; 37 (3): 151146.
10. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Support Care Cancer.* 2020; 28 (4): 1747 – 54.
11. Jayalekshmi JL, Lakshmi R, Mukerji A. Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. *Gulf J Oncolog.* 2016; 1 (20): 30 – 7.

<p>12. Rao S, Hegde SK, Rao P, Dinkar C, Thilakchand KR, George T, et al. Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. <i>Foods</i>. 2017; 6 (9): 77.</p> <p>13. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. <i>Eur J Oncol Nurs</i>. 2018; 34: 89 – 97.</p> <p>14. Karbasizade S, Ghorbani F, Ghasemi Darestani N, Mansouri-Tehrani MM, Kazemi AH. Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. <i>Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol</i>. 2021; 13 (4): 110 – 6.</p> <p>15. Lakhani R, Kshirsagar AY, Chedha R. Efficacy of Aloe Vera gel topical application on Radiation Induced Mucositis in Head and Neck Malignancy: A Double-blind, Randomised Clinical trial in Mumbai, India. 2017.</p>																
	Crterios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Objetivos e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Diseño	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Sí	Sí	Sí	R	Sí	Sí	R	Sí	R	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	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?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	R	R	Sí	Sí	R	R	Sí	No	Sí

Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	R	R	R	R	R	R	R	Sí	R	R	R	R	R	R	R	Sí
	¿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?	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	R	No	R	No	Sí	No	No	No
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	R	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Control de Sesgos	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Sí	Sí	No	No	R	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada?	No	No	No	No	Sí	R	No	R	No	No	R	R	R	Sí	Sí	
Resultados	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	

8.8. ANEXO 8: TABLAS DE RESUMEN DE LA LITERATURA CONSULTADA

<i>The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy – Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial.</i>																																														
<u>AUTOR / ES</u>	Mansouri P, Haghighi M, Beheshtipour N, Ramzi M.																																													
<u>AÑO / PAÍS</u>	2016, Irán.																																													
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Simple – Ciego.																																													
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la efectividad de la solución de Aloe Vera sobre la intensidad de la Estomatitis y su dolor en pacientes sometidos a Quimioterapia .																																													
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (18 – 88 años) con Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Linfocítica Aguda, que se encuentran en tratamiento de Quimioterapia.																																													
<u>MUESTRA</u>	64 pacientes, que fueron divididos en el grupo de intervención (n=32) y grupo control (n=32) mediante una aleatorización por bloques.																																													
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En el <u>grupo de intervención</u>, se solicitó a los pacientes que se enjuagaran la boca con 5 ml de la solución de Aloe Vera durante 2 minutos (3 veces/día), y evitaran comer y beber 30 minutos después, en 2 semanas. ❖ En el <u>grupo control</u>, los participantes realizaron enjuagues bucales de rutina, que incluían solución salina, Clorhexidina y nistatina (con la misma frecuencia y condiciones que en el grupo de intervención). ❖ La severidad de la Estomatitis se registró según las listas de comprobación de la intensidad de la Estomatitis de la OMS y el dolor se evaluó mediante la Escala Visual Analógica (EVA). ❖ Ambas variables fueron examinadas en los días 1,3,5,7 y 14 por dos investigadores, los cuales no conocían el objetivo ni el tipo de intervención. 																																													
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - En el 1º día, no se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos acerca de la intensidad media de la Estomatitis (p=0,178) y dolor (p=0,154). - Se encontró una diferencia significativa en los días 3, 5, 7 y 14 (p=0,001). <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Intervención</th> <th colspan="2">Control</th> </tr> <tr> <th>Días</th> <th>MO</th> <th>Dolor</th> <th>MO</th> <th>Dolor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>0,500 ± 0,508</td> <td>0,187 ± 0,737</td> <td>1,406 ± 0,559</td> <td>1,812 ± 1,424</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0,937 ± 0,504</td> <td>0,781 ± 1,337</td> <td>1,843 ± 0,447</td> <td>3,468 ± 1,480</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>1,125 ± 0,553</td> <td>1,125 ± 1,431</td> <td>2,000 ± 0,439</td> <td>4,00 ± 1,502</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>0,938 ± 0,296</td> <td>0,031 ± 0,176</td> <td>0,593 ± 0,498</td> <td>0,812 ± 1,148</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Diferencia entre los días 3 – 14</th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intensidad de MO</td> <td>0,406 ± 0,559</td> <td>0,812 ± 0,644</td> <td>0,009</td> </tr> <tr> <td>Intensidad del dolor</td> <td>0,156 ± 0,627</td> <td>1,00 ± 1,759</td> <td>0,013</td> </tr> </tbody> </table>					Intervención		Control		Días	MO	Dolor	MO	Dolor	3	0,500 ± 0,508	0,187 ± 0,737	1,406 ± 0,559	1,812 ± 1,424	5	0,937 ± 0,504	0,781 ± 1,337	1,843 ± 0,447	3,468 ± 1,480	7	1,125 ± 0,553	1,125 ± 1,431	2,000 ± 0,439	4,00 ± 1,502	14	0,938 ± 0,296	0,031 ± 0,176	0,593 ± 0,498	0,812 ± 1,148	Diferencia entre los días 3 – 14	Intervención	Control	Valor p	Intensidad de MO	0,406 ± 0,559	0,812 ± 0,644	0,009	Intensidad del dolor	0,156 ± 0,627	1,00 ± 1,759	0,013
	Intervención		Control																																											
Días	MO	Dolor	MO	Dolor																																										
3	0,500 ± 0,508	0,187 ± 0,737	1,406 ± 0,559	1,812 ± 1,424																																										
5	0,937 ± 0,504	0,781 ± 1,337	1,843 ± 0,447	3,468 ± 1,480																																										
7	1,125 ± 0,553	1,125 ± 1,431	2,000 ± 0,439	4,00 ± 1,502																																										
14	0,938 ± 0,296	0,031 ± 0,176	0,593 ± 0,498	0,812 ± 1,148																																										
Diferencia entre los días 3 – 14	Intervención	Control	Valor p																																											
Intensidad de MO	0,406 ± 0,559	0,812 ± 0,644	0,009																																											
Intensidad del dolor	0,156 ± 0,627	1,00 ± 1,759	0,013																																											
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Aloe vera; Chemotherapy; Leukemia; Lymphoma; Stomatitis.																																													

Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy – A randomized controlled trial.

<u>AUTOR / ES</u>	Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A.																																										
<u>AÑO / PAÍS</u>	2012, Turquía.																																										
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA).																																										
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la efectividad de la Crioterapia Oral en la prevención de la Mucositis Oral en pacientes sometidos a tratamiento de Quimioterapia .																																										
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con cáncer en tratamiento de Quimioterapia ambulatoria con 5 – Fluorouracilo (5 – FU) y Leucovorina.																																										
<u>MUESTRA</u>	60 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental (n=30) y grupo control (n=30).																																										
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En el <u>grupo experimental</u>, se administraron cubitos de hielo a los pacientes 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después, con un total de 30 minutos de administración continuada (en base a la vida media del fármaco). ❖ El <u>grupo control</u> recibió el cuidado oral rutinario, sin Crioterapia Oral. ❖ La evaluación de la MO se realizó a los 7, 14 y 21 días después de la Quimioterapia, empleando la Escala de Toxicidad Oral de la OMS. 																																										
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>En el 7º día:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>25 (83,3%)</td> <td>12 (40%)</td> <td rowspan="5" style="vertical-align: middle;"><0,05</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>4 (13,3%)</td> <td>12 (40%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1 (3,3%)</td> <td>5 (16,6%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>1 (3,4%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>- <i>En el 14º día:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>18 (60%)</td> <td>7 (23,3%)</td> <td rowspan="5" style="vertical-align: middle;"><0,05</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>7 (23,3%)</td> <td>8 (26,6%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4 (13,3%)</td> <td>11 (36,6%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1 (3,3%)</td> <td>3 (10%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>1 (3,5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- En el <i>día 21</i>, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). La presencia de MO en este día puede asociarse a la falta de higiene bucal en algunos de los pacientes que no recibieron cuidados orales habituales.</p>			Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	25 (83,3%)	12 (40%)	<0,05	1	4 (13,3%)	12 (40%)	2	1 (3,3%)	5 (16,6%)	3	-	1 (3,4%)	4	-	-	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	18 (60%)	7 (23,3%)	<0,05	1	7 (23,3%)	8 (26,6%)	2	4 (13,3%)	11 (36,6%)	3	1 (3,3%)	3 (10%)	4	-	1 (3,5%)
Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																																								
0	25 (83,3%)	12 (40%)	<0,05																																								
1	4 (13,3%)	12 (40%)																																									
2	1 (3,3%)	5 (16,6%)																																									
3	-	1 (3,4%)																																									
4	-	-																																									
Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																																								
0	18 (60%)	7 (23,3%)	<0,05																																								
1	7 (23,3%)	8 (26,6%)																																									
2	4 (13,3%)	11 (36,6%)																																									
3	1 (3,3%)	3 (10%)																																									
4	-	1 (3,5%)																																									
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Chemotherapy; Oral mucositis; Cryotherapy; Patients; Nursing.																																										

Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial.

<u>AUTOR / ES</u>	Heydari A, Sharifi H, Salek R.																																		
<u>AÑO / PAÍS</u>	2012, Irán.																																		
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA).																																		
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la efectividad de la Crioterapia Oral sobre la incidencia y severidad de la Mucositis Oral inducida por fármacos quimioterápicos, en pacientes tratados con los regímenes de Quimioterapia combinada .																																		
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con cáncer de mama y colorrectal que se sometieron a los regímenes MAYO (5 – FU + Leucovorina), CAF (Ciclofosfamida + Adriamicina + 5 – FU) y CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + 5 – FU).																																		
<u>MUESTRA</u>	80 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo control (n=40) y grupo experimental (n=40), mediante el uso de una tabla de números aleatorios.																																		
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ La Crioterapia Oral se administró al <u>grupo experimental</u>, desde 5 minutos antes hasta 5 minutos después de la Quimioterapia (tiempo medio: 20 - 45 min). Por su parte, el <u>grupo control</u> no recibió ninguna intervención. ❖ Se evaluó la Mucosa Oral de los pacientes que se sometieron a la Quimioterapia de un solo día en los días 7, 14 y 21. En aquellos que recibieron Quimioterapia durante 5 días consecutivos, se examinó en los días 1 a 5, 14 y 21 después del tratamiento. ❖ Se empleó la Guía de Evaluación Oral para evaluar el estado bucal de todos los pacientes previo a la primera infusión del tratamiento. Asimismo, se utilizó la Escala de Mucositis Oral de la OMS, y el Formulario de Clasificación de la Mucositis juzgada por el Paciente. 																																		
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>Según la Escala de evaluación de la Mucositis Oral de la OMS:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia de MO</td> <td>18 (45%)</td> <td>31 (77,5%)</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>MO grado 2</td> <td>10 (25%)</td> <td>15 (37,5%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Severidad de MO (grado 3)</td> <td>8 (20%)</td> <td>16 (40%)</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>- <i>En base a la Escala de Mucositis Oral juzgada por el Paciente:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia de MO</td> <td>16 (40%)</td> <td>29 (72,5%)</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>MO grado 2</td> <td>8 (20%)</td> <td>10 (25%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Severidad de MO (grado 3)</td> <td>8 (20%)</td> <td>19 (47,5%)</td> <td>0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>- No se objetivó MO de grado 4 en ninguno de los grupos según ambas escalas de clasificación.</p>				Experimental	Control	Valor p	Incidencia de MO	18 (45%)	31 (77,5%)	0,001	MO grado 2	10 (25%)	15 (37,5%)	-	Severidad de MO (grado 3)	8 (20%)	16 (40%)	0,01		Experimental	Control	Valor p	Incidencia de MO	16 (40%)	29 (72,5%)	0,01	MO grado 2	8 (20%)	10 (25%)	-	Severidad de MO (grado 3)	8 (20%)	19 (47,5%)	0,001
	Experimental	Control	Valor p																																
Incidencia de MO	18 (45%)	31 (77,5%)	0,001																																
MO grado 2	10 (25%)	15 (37,5%)	-																																
Severidad de MO (grado 3)	8 (20%)	16 (40%)	0,01																																
	Experimental	Control	Valor p																																
Incidencia de MO	16 (40%)	29 (72,5%)	0,01																																
MO grado 2	8 (20%)	10 (25%)	-																																
Severidad de MO (grado 3)	8 (20%)	19 (47,5%)	0,001																																
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Oral cryotherapy; Oral cooling; Mucositis; Stomatitis; Chemotherapy.																																		

Oral Cryotherapy: Prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy.

<u>AUTOR / ES</u>	Idayu Mat Nawi R, Lei Chui P, Wan Ishak WZ, Hsien Chan CM.																						
<u>AÑO / PAÍS</u>	2018, Malasia.																						
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA).																						
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar el efecto de la Crioterapia Oral en la prevención de la Mucositis Oral y el dolor en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a Quimioterapia con Fluorouracilo .																						
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes adultos (21 – 60 años) con cáncer colorrectal, programados para Quimioterapia con Fluorouracilo en su primer ciclo, y que tuvieran la cavidad bucal sana.																						
<u>MUESTRA</u>	80 pacientes, que fueron asignados de forma aleatoria al grupo de intervención (n=40) y grupo de atención habitual (n=40).																						
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En el <u>grupo de intervención</u>, los participantes recibieron cubitos de hielo para mantenerlos en la boca durante la infusión de Quimioterapia (tiempo medio: 30 minutos), seguidos de un enjuague bucal de bicarbonato sódico (tres veces al día) tras finalizarla, hasta el siguiente ciclo. ❖ El <u>grupo de atención habitual</u> recibió únicamente el mismo enjuague bucal de bicarbonato sódico (tres veces / día) después de la Quimioterapia. ❖ Se les envió a todos un recordatorio en los días 7, 14, 21 y 28 posteriores al tratamiento para asegurar la adherencia al uso de enjuagues bucales. ❖ El grado de MO se evaluó según la Escala de la OMS y el dolor se midió mediante una Escala Analógica Visual Numérica de 11 puntos. 																						
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de los grupos respecto a las características demográficas y terapéuticas contempladas, excepto en la condición de fumador (p=0,04).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Intervención</th> <th>Atención habitual</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>29</td> <td>1</td> <td rowspan="5"><0,001</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>11</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>**La puntuación media de la MO en el grupo de intervención fue de 0,28 ± 0,45; frente a un 2,85 ± 0,8 en el grupo de atención habitual (p<0,05).</p> <p>- En referencia al <u>dolor asociado a la MO</u>, 27 participantes del grupo de intervención no manifestaron ningún dolor, mientras que, en el grupo de atención habitual, 18 personas informaron de un dolor moderado y 20 de ellas refirieron dolor grave. Su puntuación media fue de 0,33 ± 0,47 en el grupo de intervención y de 2,4 ± 0,74 en el de atención habitual (p<0,05).</p>			Grado de MO	Intervención	Atención habitual	Valor p	0	29	1	<0,001	1	11	1	2	-	7	3	-	25	4	-	6
Grado de MO	Intervención	Atención habitual	Valor p																				
0	29	1	<0,001																				
1	11	1																					
2	-	7																					
3	-	25																					
4	-	6																					
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Chemotherapy; Oral cryotherapy; Mucositis; Pain; Cancer; Oral care; Ice chips.																						

Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer.

<u>AUTOR / ES</u>	Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Fushida S, Ohta T.														
<u>AÑO / PAÍS</u>	2019, Japón.														
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Estudio Retrospectivo de Casos y Controles.														
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la eficacia de la Crioterapia Oral para prevenir o mejorar los efectos adversos de la Mucositis Oral causados por la Quimioterapia (Docetaxel, Cisplatino y Fluorouracilo) .														
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes oncológicos con cáncer de esófago avanzado más allá del Estadio I o con cáncer de esófago recurrente, que se encuentran en tratamiento quimioterápico con Docetaxel, Cisplatino y Fluorouracilo.														
<u>MUESTRA</u>	72 pacientes: 58 personas formaron parte del grupo de la Crioterapia Oral, mientras que los 14 restantes no recibieron enfriamiento oral (grupo sin Crioterapia Oral).														
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Todos los pacientes fueron instruidos para hacer gárgaras, de forma rutinaria, con un enjuague bucal que contenía hidrato de sulfonato sódico de azuleno, varias veces al día, durante el tratamiento antineoplásico. ❖ En el <u>grupo de la Crioterapia Oral</u>, los participantes tuvieron que chupar continuamente varios cubitos de hielo, desde 10 minutos antes hasta después del final de la infusión de Docetaxel. ❖ La incidencia y gravedad de la MO se evaluó retrospectivamente a partir de entrevistas con los pacientes y exámenes clínicos realizados durante 3 semanas, desde el inicio del tratamiento. También, se utilizaron los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para evaluar cualquier evento adverso. 														
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las características clínicas examinadas, salvo en el grado de diferenciación del tumor ($p=0,037$).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Crioterapia Oral</th> <th>No - Crioterapia Oral</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia de MO</td> <td>24,1%</td> <td>71,4%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Severidad de MO (grado 3)</td> <td>-</td> <td>28,6%</td> <td>0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Además, el estudio demostró que la incidencia de la anorexia inducida por la Quimioterapia fue significativamente suprimida por la Crioterapia Oral ($p=0,037$), lo que sugiere que dicho método podría ayudar a aliviar la anorexia causada por el dolor y las molestias orales, disfagia o disgeusia.</p>				Crioterapia Oral	No - Crioterapia Oral	Valor p	Incidencia de MO	24,1%	71,4%	<0,001	Severidad de MO (grado 3)	-	28,6%	0,001
	Crioterapia Oral	No - Crioterapia Oral	Valor p												
Incidencia de MO	24,1%	71,4%	<0,001												
Severidad de MO (grado 3)	-	28,6%	0,001												
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Cryotherapy; Esophageal cancer; Oral mucositis; Chemotherapy; Adverse event.														

Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5 – Fluorouracil.

<u>AUTOR / ES</u>	Rodrigues AB, Aguiar MIFD, Oliveira PPD, Alves NP, Silva RA, Vitorino WDO, Lopes TSDS.																																				
<u>AÑO / PAÍS</u>	2020, Brasil.																																				
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Doble – Ciego y Multicéntrico.																																				
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar el efecto de la Crioterapia Oral en comparación con el protocolo de higiene oral con Suero Fisiológico en la reducción de la incidencia y gravedad de la Mucositis Oral en pacientes que reciben el agente antineoplásico 5 – Fluorouracilo en bolo.																																				
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (>18 años) con algún tipo de cáncer sólido, sometidos a terapia con 5 – Fluorouracilo (5 – FU) en bolo.																																				
<u>MUESTRA</u>	60 pacientes, que fueron asignados de forma aleatoria al grupo control (n=30) y grupo experimental (n=30).																																				
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los participantes del <u>grupo experimental</u> recibieron hielo en la cavidad oral, comenzando 5 minutos antes de la infusión de 5 – FU y durante 30 minutos de administración continua. ❖ En el <u>grupo control</u>, los pacientes fueron instruidos a realizar enjuagues bucales con 10 ml de Suero Fisiológico, a temperatura ambiente, 3 veces / día, a lo largo de un minuto, y durante un período de 14 días después de la administración del fármaco quimioterápico. ❖ La MO fue valorada según la Escala propuesta por la OMS. La 1ª evaluación se llevó a cabo antes de la infusión de 5 – FU (T1), la 2ª evaluación 7 días después (T2) y, la 3ª, 14 días más tarde (T3). 																																				
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las características demográficas y clínicas examinadas, excepto en el tipo de cáncer (p<0,05).</p> <p>- <i>Al analizar la comparación entre grupos:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Mediciones</th> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">T1</td> <td>0</td> <td>26 (86,7%)</td> <td>28 (93,3%)</td> <td rowspan="9">>0,05</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>3 (10%)</td> <td>2 (6,7%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1 (3,3%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T2</td> <td>0</td> <td>26 (86,7%)</td> <td>23 (76,7%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>4 (13,3%)</td> <td>7 (23,3%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-</td> <td>1 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T3</td> <td>0</td> <td>29 (96,7%)</td> <td>26 (86,7%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1 (3,3%)</td> <td>4 (13,3%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>** Tras su análisis, se evidenció que la Crioterapia mostró una eficacia limitada, pues no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las evaluaciones relativas al grado de MO.</p>	Mediciones	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	T1	0	26 (86,7%)	28 (93,3%)	>0,05	1	3 (10%)	2 (6,7%)	2	1 (3,3%)	-	T2	0	26 (86,7%)	23 (76,7%)	1	4 (13,3%)	7 (23,3%)	2	-	1 (3,3%)	T3	0	29 (96,7%)	26 (86,7%)	1	1 (3,3%)	4 (13,3%)	2	-	-
Mediciones	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																																	
T1	0	26 (86,7%)	28 (93,3%)	>0,05																																	
	1	3 (10%)	2 (6,7%)																																		
	2	1 (3,3%)	-																																		
T2	0	26 (86,7%)	23 (76,7%)																																		
	1	4 (13,3%)	7 (23,3%)																																		
	2	-	1 (3,3%)																																		
T3	0	29 (96,7%)	26 (86,7%)																																		
	1	1 (3,3%)	4 (13,3%)																																		
	2	-	-																																		

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Reducción de la MO en el grupo experimental (análisis intragrupo):</i> <ul style="list-style-type: none"> - Se verificó que la Crioterapia Oral tenía una probabilidad de casi 6 veces de reducir la presencia de MO, independientemente del grado, entre la T1 y T2, presentando una estadística significativa ($p=0,000126$). - Entre la T2 y T3, y T1 y T3, el uso de la Crioterapia Oral fue capaz de reducir en aproximadamente 7 veces la probabilidad de presentar MO. - Dicho estudio manifiesta que, aunque la Crioterapia no obtuvo significación estadística, demostró ser eficaz intragrupo, pudiendo ser una alternativa económica, sin efectos adversos y aplicada por el personal de Enfermería, para reducir la aparición y gravedad de la MO.
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Cryotherapy; Stomatitis; Fluorouracil; Antineoplastic Agents; Evidence-Based Nursing; Nursing.

Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study.

<u>AUTOR / ES</u>	Dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M.
<u>AÑO / PAÍS</u>	2016, Brasil.
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Estudio Piloto Aleatorizado, Simple – Ciego.
<u>OBJETIVO</u>	Comparar la efectividad de la Crioterapia elaborada solo con agua y la Crioterapia hecha con infusión de Manzanilla para la prevención y reducción de la intensidad de la Mucositis Oral en pacientes con cáncer que reciben 5 – Fluorouracilo y Leucovorina.
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (≥ 18 años) con cáncer gástrico o colorrectal que reciben Quimioterapia ambulatoria por 1ª vez; presentando la Mucosa Oral intacta, sin problemas dentales y sin antecedentes de hipersensibilidad o reacción adversa a la Manzanilla o a cualquier planta de la familia Asteraceae o Compositae.
<u>MUESTRA</u>	38 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo control (n=18) y grupo de intervención / manzanilla (n=20).
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los pacientes del <u>grupo control</u> recibieron trozos de hielo elaborados con agua pura, mientras que, en el <u>grupo de intervención</u>, se administraron cubitos de hielo hechos con infusión de Manzanilla al 2,5%. ❖ Ambos grupos fueron instruidos para movilizar el hielo alrededor de la cavidad bucal durante un mínimo de 30 minutos, comenzando 5 minutos antes de la administración de Quimioterapia. ❖ Un dentista (ciego a la aleatorización) evaluó la Mucosa Oral en los días 8, 15 y 22 después de la primera infusión de Quimioterapia. ❖ La aparición y grado de la MO se evaluó mediante la Escala propuesta por la OMS.
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Un 50% de los pacientes del grupo control desarrolló MO en algún momento del tratamiento, frente a un 30% en el grupo de la Manzanilla. - Los participantes que recibieron la Crioterapia elaborada con Manzanilla nunca desarrollaron MO de grado 2 o superior. - Asimismo, la presencia de ulceración fue estadísticamente significativa en el día 8 (16,7% en el grupo control frente al 0% en el grupo de intervención) (p=0,10). - El grupo control presentó mayores puntuaciones de dolor bucal en todas las evaluaciones, siendo estadísticamente significativo en los días 8 (p=0,02) y 15 (p=0,09). - Ninguno de los pacientes del grupo de la Manzanilla informó de toxicidad relacionada con dicho producto natural. Del mismo modo, no hubo informes de malestar o dolor en ambos grupos. - La infusión de Manzanilla puede producir un efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de ciclooxigenasa – 2.
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Oral care; Cryotherapy; Chemotherapy; Cancer; Oral mucositis.

Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma.

<u>AUTOR / ES</u>	Batlle M, Morgades M, Vives S, Ferra C, Oriol A, Sancho J-M, Xicoy B, Moreno M, Magallón L, Ribera J-M.														
<u>AÑO / PAÍS</u>	2014, España.														
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Estudio Retrospectivo de Cohortes.														
<u>OBJETIVO</u>	Comparar la efectividad de la Crioterapia Oral o los enjuagues salinos a temperatura ambiente en la prevención de la Mucositis Oral en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) y neoplasias linfoides sometidos a Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).														
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (≥18 años) diagnosticados de MM, Linfoma No – Hodgkin (LNH) o Linfoma de Hodgkin (LH), que se encuentran programados para recibir un régimen de acondicionamiento con Melfalán previo a un TACM. Las personas con MM recibieron altas dosis de Melfalán , mientras que los pacientes con LNH y LH fueron sometidos al régimen BEAM (Carmustina – Etopósido – Citarabina – Melfalán) .														
<u>MUESTRA</u>	134 pacientes: 66 personas pertenecieron al grupo de la Crioterapia Oral y 68 sujetos recibieron tratamiento sin enfriamiento oral (grupo sin Crioterapia Oral).														
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Todos se sometieron a un protocolo de cuidado bucal con enjuagues bucales de bicarbonato sódico desde el 7º día del TACM hasta el alta. ❖ En el <u>grupo de la Crioterapia Oral</u>, los pacientes tuvieron que mantener en la cavidad bucal varios cubitos de hielo, comenzando 10 minutos antes de la infusión, durante ella (15 minutos) y después de la administración de Melfalán (15 minutos), durante un total de 40 minutos. ❖ En el otro grupo (<u>sin Crioterapia Oral</u>), las personas recibieron enjuagues salinos a temperatura ambiente. ❖ La MO fue evaluada por el equipo de Enfermería en los días 1 antes del TACM, y 3,6,9 y 12 después, utilizando, para ello, la Escala de la OMS. 														
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Crioterapia Oral</th> <th>No - Crioterapia Oral</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia de MO</td> <td>29 (44%)</td> <td>56 (82%)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Severidad de MO (grados 3 y 4)</td> <td>10 (15%)</td> <td>21 (31%)</td> <td>0,031</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Respecto a los regímenes de acondicionamiento, se verificó que la MO fue más frecuente en el grupo que recibió el régimen BEAM frente al grupo con altas dosis de Melfalán. Aun así, cabe destacar que la frecuencia y gravedad de la MO fueron menores en el grupo de la Crioterapia Oral, al comparar ambos regímenes de tratamiento. - Por otro lado, se observó que los pacientes del grupo de la Crioterapia Oral recibieron menos días de antibioterapia (8,74 versus 10,55) (p=0,036). 				Crioterapia Oral	No - Crioterapia Oral	Valor p	Incidencia de MO	29 (44%)	56 (82%)	<0,001	Severidad de MO (grados 3 y 4)	10 (15%)	21 (31%)	0,031
	Crioterapia Oral	No - Crioterapia Oral	Valor p												
Incidencia de MO	29 (44%)	56 (82%)	<0,001												
Severidad de MO (grados 3 y 4)	10 (15%)	21 (31%)	0,031												
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Oral mucositis; Oral cryotherapy; High-dose melphalan.														

The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial.

<u>AUTOR / ES</u>	Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F.																		
<u>AÑO / PAÍS</u>	2016, Irán.																		
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA).																		
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar los efectos de la Crioterapia Oral local sobre la incidencia de la Mucositis Oral inducida por la Quimioterapia en pacientes sometidos a un Trasplante Autólogo de Médula Ósea.																		
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (19 – 66 años) diagnosticados de Mieloma Múltiple (MM), Linfoma No – Hodgkin (LNH) o Linfoma de Hodgkin (LH), con una cavidad oral sana y en aislamiento en una habitación separada, que se encuentran en el primer ciclo de Quimioterapia y sometidos a un protocolo de Trasplante Autólogo. El Melfalán se utilizó en pacientes con trasplantes de LNH y LH, y en el MM, se emplearon fármacos como el Melfalán, Citarabina, Etopósido y Lomustina .																		
<u>MUESTRA</u>	29 pacientes, que fueron asignados de forma aleatoria al grupo control (n=13) y grupo de intervención (n=16).																		
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los participantes del <u>grupo control</u> recibieron un enjuague bucal de solución salina, según el protocolo terapéutico, utilizando entre 30 y 50cc de la solución, 30 minutos antes del inicio de la Quimioterapia y cada media hora hasta 6 horas después de terminar el tratamiento. ❖ En el <u>grupo de intervención</u>, se aplicó Crioterapia Oral, 5 minutos antes, durante y después de cada dosis de Quimioterapia, manteniéndola mientras la persona la tolerara. Al principio, los cubitos de hielo se utilizaron continuamente, una vez, durante 30 minutos. Luego, tras un descanso máximo de 20 minutos, se usó el hielo en los siguientes 30 minutos, continuando hasta 5 minutos después de finalizar la Quimioterapia. ❖ En ambos grupos, tras el trasplante, se usó un enjuague bucal convencional. ❖ La gravedad de la MO se evaluó según la Escala de la OMS, antes de la Quimioterapia, y en los días 3,7,14 y 21 posteriores. 																		
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>Severidad media de la MO:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3º día</td> <td>0,31 ± 0,17</td> <td>0,77 ± 0,43</td> <td>0,112</td> </tr> <tr> <td>7º día</td> <td>1,81 ± 0,83</td> <td>2,54 ± 0,87</td> <td>0,031</td> </tr> <tr> <td>14º día</td> <td>0,13 ± 0,08</td> <td>0,92 ± 0,08</td> <td>0,004</td> </tr> </tbody> </table> <p>- La media de las puntuaciones de MO del 1º al 7º día aumentó y, en los primeros 7 días, ambos grupos alcanzaron sus niveles máximos. A partir del 7º día, el índice se redujo en los dos grupos, llegando a 0 en el día 21.</p>				Intervención	Control	Valor p	3º día	0,31 ± 0,17	0,77 ± 0,43	0,112	7º día	1,81 ± 0,83	2,54 ± 0,87	0,031	14º día	0,13 ± 0,08	0,92 ± 0,08	0,004
	Intervención	Control	Valor p																
3º día	0,31 ± 0,17	0,77 ± 0,43	0,112																
7º día	1,81 ± 0,83	2,54 ± 0,87	0,031																
14º día	0,13 ± 0,08	0,92 ± 0,08	0,004																
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Chemotherapy; Mucositis; Stem Cell Transplantation; Autologous; Cryotherapy; Normal Saline.																		

The Effect of Cryotherapy on the Prevention of Oral Mucositis and on the Oral pH Value in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation.

<u>AUTOR / ES</u>	Baysal E, Sari D, Vural F, Çağırğan S, Saydam G, Töbü M, Sahin F, Soyer N, Gediz F, Acarlar C, Timur E, Güngör A.
<u>AÑO / PAÍS</u>	2021, Turquía.
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado No – Aleatorizado.
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la efectividad de la Crioterapia en la prevención de la Mucositis Oral y en el valor del pH oral en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) sometidos a un Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM) .
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con MM que recibieron un TACM después del acondicionamiento con Melfalán .
<u>MUESTRA</u>	32 pacientes, que fueron divididos en el grupo control (n=16) y grupo de la Crioterapia Oral / experimental (n=16).
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los participantes del <u>grupo experimental</u> recibieron cubitos de hielo 5 minutos antes de la Quimioterapia, y se continuó con la Crioterapia Oral durante un total de 80 minutos mientras la infusión y hasta 15 minutos después de finalizarla. ❖ Ambos grupos siguieron un protocolo de cuidado oral estándar (solución salina + bicarbonato sódico + Clorhexidina). ❖ La Mucosa Oral se evaluó mediante la Escala de Toxicidad Oral de la OMS en la 1ª visita, justo antes de la Quimioterapia y durante 21 días (cada día durante los primeros 14 días y, después, cada 2 días hasta el día 21).
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - La incidencia de la MO fue del 43,6% en el grupo experimental, frente a un 62,5% en el grupo control, observando que la Crioterapia Oral redujo su incidencia aproximadamente 0,5 veces en el grupo experimental en comparación con el otro grupo (p=0,288). - En el día 14, se apreció que la presencia de MO de grado 1 era mayor en el grupo control respecto al grupo de la Crioterapia Oral (31,3% versus 0%) (p=0,037). - La duración de la MO en el grupo control fue mayor que en el grupo experimental (6,80 ± 3,22 versus 5,85 ± 2,19, respectivamente) (p=0,513). - En líneas generales, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia, gravedad y duración de la MO (p>0,05).
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Hematopoietic stem cell transplantation (HCST); Cryotherapy; Oral mucositis; Oral pH value; Nursing care.

Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study.

<u>AUTOR / ES</u>	Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, Zhou L, Wu D, Wang H.															
<u>AÑO / PAÍS</u>	2020, China.															
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Estudio Prospectivo Aleatorizado → Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado.															
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar el efecto de la Crioterapia en la prevención de la Mucositis Oral tras un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas con Citarabina – Busulfán – Ciclofosfamida (BUCY) como régimen de acondicionamiento mieloablativo, y tratar de identificar el momento y la duración óptimos.															
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (≥18 años) que estaban siendo sometidos a regímenes BUCY como acondicionamiento mieloablativo previo al trasplante.															
<u>MUESTRA</u>	145 pacientes, que fueron asignados de manera aleatoria a 4 grupos distintos: [grupos experimentales → grupo A (n=38), grupo B (n=36), grupo C (n=36)] y [grupo control → grupo D (n=35)].															
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Todos los pacientes fueron instruidos a realizar la higiene bucal con un enjuague de Clorhexidina 30 minutos antes y después de comer, o media hora antes de dormir, durante 3 minutos cada vez. ❖ El <u>grupo A</u> recibió Crioterapia Oral desde el comienzo de la infusión del régimen de acondicionamiento hasta el final, mientras que, en el <u>grupo B</u>, la Crioterapia se administró a partir de la segunda mitad del curso de la administración de agentes citotóxicos. Por su parte, en el <u>grupo C</u>, se aplicaron los cubitos de hielo durante 15 minutos, dos veces / día, en el periodo de acondicionamiento. El <u>grupo D</u> recibió atención oral rutinaria sin Crioterapia. ❖ Los grados de MO fueron evaluados por una enfermera a diario, desde el día del acondicionamiento mieloablativo hasta el 15º día después del trasplante, utilizando los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer. También, los pacientes tuvieron que cumplimentar un cuestionario sobre los síntomas de la MO, Crioterapia y cuidado bucal. 															
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>Incidencia de la MO:</i></p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo A</th> <th>Grupo B</th> <th>Grupo C</th> <th>Grupo D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MO grados 1 y 2</td> <td>28 (73,7%)</td> <td>26 (72,2%)</td> <td>20 (55,6%)</td> <td>18 (51,4%)</td> </tr> <tr> <td>MO grados 3 y 4</td> <td>5 (13,2%)</td> <td>7 (19,4%)</td> <td>15 (41,7%)</td> <td>13 (39,4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>** No hubo una diferencia significativa entre el grupo A y B (p=0,463). No obstante, en comparación con el grupo control, el A y B mostraron una diferencia estadísticamente significativa (p=0,011 y p=0,068, respectivamente). También, se encontró una diferencia significativa entre el grupo A y C (p=0,006), así como entre el grupo B y C (p=0,041).</p>		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	MO grados 1 y 2	28 (73,7%)	26 (72,2%)	20 (55,6%)	18 (51,4%)	MO grados 3 y 4	5 (13,2%)	7 (19,4%)	15 (41,7%)	13 (39,4%)
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D												
MO grados 1 y 2	28 (73,7%)	26 (72,2%)	20 (55,6%)	18 (51,4%)												
MO grados 3 y 4	5 (13,2%)	7 (19,4%)	15 (41,7%)	13 (39,4%)												

	- <i>Duración y tiempo de recuperación de la MO severa (grados 3 y 4):</i>					
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Valor p	
	Duración media	2 (1 – 4)	2 (1 – 6)	7 (1 – 18)	7 (3 – 20)	0,001
	Tiempo medio de recuperación	6,39 ± 3,41	6,76 ± 3,17	8,97 ± 4,42	9,51 ± 6,96	0,006
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Cryotherapy; Oral mucositis; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.					

Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial.

<u>AUTOR / ES</u>	Jayalekshmi JL, Lakshmi R, Mukerji A.																				
<u>AÑO / PAÍS</u>	2016, India.																				
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Simple – Ciego.																				
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar los efectos de la aplicación de Miel para prevenir y controlar la Mucositis Oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a Radioterapia externa .																				
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, sometidos a Radioterapia de haz externo con máquina de cobalto 60 sola; o Radioterapia externa y Quimioterapia concomitante con Cisplatino.																				
<u>MUESTRA</u>	28 pacientes, que fueron asignados al grupo control (n=14) y grupo experimental (n=14), a través de un muestreo aleatorio simple mediante el uso de sobres cerrados.																				
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none">❖ Los participantes de ambos grupos recibieron 3 botellas (cada una contenía una solución de 15 ml). La solución del <u>grupo experimental</u> estaba compuesta por 15 ml de Miel natural, mientras que, en el <u>grupo control</u>, los participantes recibieron 15 ml de agua.❖ Se solicitó a todas las personas que se enjuagaran la boca y tragaran lentamente la solución administrada tres veces al día: 15 minutos antes y después de recibir la Radiación y 6 horas después de la Radioterapia.❖ Todos recibieron Radioterapia externa una vez al día, durante 5 días a la semana, hasta un total de 32 fracciones (durante 6 – 7 semanas).❖ La Mucosa Oral se evaluó después de cada 5 dosis con el fin de identificar el desarrollo de MO y valorar su gravedad, empleando la Escala RTOG.																				
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- En la comparación entre grupos respecto a las variables de confusión, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el plan terapéutico (p=0,048); en el grupo control, 12 (85,71%) recibieron Quimioterapia concomitante, frente a 6 personas (42,86%) en el grupo experimental.</p> <p>- <i>Semana 4:</i></p> <table border="1"><thead><tr><th>Grado de MO</th><th>Experimental</th><th>Control</th><th>Valor p</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>-</td><td>-</td><td rowspan="5">0,008</td></tr><tr><td>1</td><td>4 (36,36%)</td><td>1 (7,69%)</td></tr><tr><td>2</td><td>6 (54,54%)</td><td>4 (30,77%)</td></tr><tr><td>3</td><td>1 (9,09%)</td><td>8 (61,54%)</td></tr><tr><td>4</td><td>-</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	-	-	0,008	1	4 (36,36%)	1 (7,69%)	2	6 (54,54%)	4 (30,77%)	3	1 (9,09%)	8 (61,54%)	4	-	-
Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																		
0	-	-	0,008																		
1	4 (36,36%)	1 (7,69%)																			
2	6 (54,54%)	4 (30,77%)																			
3	1 (9,09%)	8 (61,54%)																			
4	-	-																			

	- <i>Semana 5:</i>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td rowspan="5">0,004</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>5 (45,45%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>6 (54,55%)</td> <td>4 (50%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>4 (50%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	-	-	0,004	1	5 (45,45%)	-	2	6 (54,55%)	4 (50%)	3	-	4 (50%)	4	-	-
	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																	
	0	-	-	0,004																	
	1	5 (45,45%)	-																		
	2	6 (54,55%)	4 (50%)																		
	3	-	4 (50%)																		
	4	-	-																		
	- <i>Semana 6:</i>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td rowspan="5">0,003</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>6 (60%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4 (40%)</td> <td>4 (57,14%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>3 (42,86%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	-	-	0,003	1	6 (60%)	-	2	4 (40%)	4 (57,14%)	3	-	3 (42,86%)	4	-	-
Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																		
0	-	-	0,003																		
1	6 (60%)	-																			
2	4 (40%)	4 (57,14%)																			
3	-	3 (42,86%)																			
4	-	-																			
- Por otro lado, el 21,42% de los pacientes del grupo control fue hospitalizado a causa de la MO severa. En cambio, en el grupo experimental ninguno de los sujetos tuvo que ser ingresado en un centro hospitalario.																					
- Asimismo, se notificaron interrupciones del tratamiento oncológico en 5 pacientes del grupo control que padecían MO severa. Ningún participante del grupo experimental sufrió interrupciones del tratamiento.																					
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Honey on oral mucositis; Oral mucositis; Honey.																				

Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response.

<u>AUTOR / ES</u>	Rao S, Hegde SK, Rao P, Dinkar C, Thilakchand KR, George T, Baliga – Rao MP, Palatty PL, Baliga MS.
<u>AÑO / PAÍS</u>	2017, India.
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Simple – Ciego.
<u>OBJETIVO</u>	Comprender la eficacia de la Miel en la mitigación de la Mucositis inducida por la Radiación y, si esta medida, interfiere en el control del tumor.
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (34 – 73 años) diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, sometidos a tratamiento de Radioterapia (62 – 70 Gy). Algunas personas, también, recibieron una infusión de Carboplatino antes de la Radiación.
<u>MUESTRA</u>	50 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo control – Povidona Yodada (n=25) y grupo experimental – Miel (n=25). * <i>En la 3ª semana, falleció un paciente del grupo control → (n=24).</i>
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los pacientes del <u>grupo experimental</u> fueron instruidos a aplicarse Miel, de origen polifloral, tres veces / día (1 h antes de la Radiación, y 2 y 6 h después del tratamiento radioterápico). Se les indicó que evitaran comer y realizar la higiene bucal en los primeros 30 minutos tras el uso de la Miel. ❖ En el <u>grupo control</u>, los participantes realizaron enjuagues con Povidona Yodada conforme a un protocolo establecido en un estudio previo (10 ml del enjuague bucal, dos veces / día). ❖ A su vez, todos llevaron a cabo los cuidados orales habituales, lavándose los dientes tres veces / día con un cepillo de cerdas suaves. ❖ La MO se evaluó mediante el Sistema de Clasificación RTOG, antes del inicio, durante (semanalmente) y al final del tratamiento, por un patólogo orodental que desconocía la intervención recibida por cada paciente.
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - La aparición de MO tolerable (grados 0,1 y 2) e intolerable (grados 3 y 4) se retrasó en los pacientes que recibieron la Miel, siendo estadísticamente significativa en las semanas 2 ($p < 0,0001$) y 3 ($p < 0,003$). - Al finalizar la 1ª semana, un 84% de los pacientes del grupo control desarrolló MO de grado 1, mientras que, en el grupo de la Miel, la incidencia fue de un 24% ($p < 0,05$). - La MO de grado 2 solo se objetivó en el grupo control (32% versus 0%), lo que fue estadísticamente significativo en la semana 2 ($p = 0,002$). - La MO de grado 3 se observó antes, y al final de la semana 3 en el grupo control [16% (4/24)] ($p = 0,03$). - No se objetivó MO de grado 4 en ninguno de los dos grupos. - Se evidenció que la Miel es capaz de disminuir las interrupciones de la Radioterapia, la pérdida de días de tratamiento y la pérdida de peso, siendo esto último estadísticamente significativo ($p < 0,001$). - Además, el efecto protector de este producto natural no interfiere en la eliminación de células tumorales.
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Honey; Radiation; Mucositis; Treatment response; Cell kill.

The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation – induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial.

<u>AUTOR / ES</u>	Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, Georgiou M, Charalambous A.																												
<u>AÑO / PAÍS</u>	2018, Chipre.																												
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Simple – Ciego.																												
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar el efecto de la Miel de tomillo en el grado y la duración de la Mucositis Oral inducida por el tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.																												
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (>18 años) con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, primario y no metastásico, sometidos a Radioterapia a una dosis entre 50 y 60 Gy en la cavidad bucal. La mayoría de ellos recibieron Quimioterapia concomitante.																												
<u>MUESTRA</u>	72 pacientes, que fueron asignados al azar al grupo control (n=36) y grupo de intervención (n=36).																												
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En el <u>grupo de intervención</u>, se instruyó a los pacientes a que diluyeran 20 ml de Miel de tomillo en 100 ml de agua purificada para hacer gárgaras en la cavidad oral (15 minutos antes y después de la sesión de Radioterapia y 6 horas más tarde), tres veces / día durante 7 semanas (a partir del primer día de la 4ª semana de Radioterapia). ❖ Los participantes del <u>grupo control</u> realizaron enjuagues orales con solución salina en la misma cantidad y periodos de tiempo. ❖ Todos utilizaron un cepillo de dientes suave, pasta con alto contenido en flúor y una solución antimicótica específica durante la Radioterapia. A su vez, se les indicó que no tragaran los enjuagues orales correspondientes. ❖ La MO se evaluó por investigadores que no conocían los grupos de asignación de los pacientes, utilizando, para ello, la Escala RTOG. Dichas evaluaciones se llevaron a cabo semanalmente y durante la intervención con los enjuagues orales. 																												
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>Grado medio de MO:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Mediciones</th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª</td> <td>1,89 ± 0,7</td> <td>2,06 ± 0,8</td> <td rowspan="7"><0,001</td> </tr> <tr> <td>2ª</td> <td>1,86 ± 0,8</td> <td>2,25 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td>3ª</td> <td>1,78 ± 0,8</td> <td>2,42 ± 0,8</td> </tr> <tr> <td>4ª</td> <td>1,81 ± 0,7</td> <td>2,53 ± 0,9</td> </tr> <tr> <td>5ª</td> <td>1,53 ± 0,7</td> <td>2,67 ± 0,8</td> </tr> <tr> <td>6ª</td> <td>1,33 ± 0,6</td> <td>2,61 ± 0,9</td> </tr> <tr> <td>7ª</td> <td>1,22 ± 0,6</td> <td>2,47 ± 0,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>** Los resultados muestran la tendencia al alza (aumento de la gravedad de los síntomas) en el grado medio de MO para el grupo control, y la tendencia a la baja (disminución de la gravedad de los síntomas) en el grupo de intervención.</p>			Mediciones	Intervención	Control	Valor p	1ª	1,89 ± 0,7	2,06 ± 0,8	<0,001	2ª	1,86 ± 0,8	2,25 ± 0,7	3ª	1,78 ± 0,8	2,42 ± 0,8	4ª	1,81 ± 0,7	2,53 ± 0,9	5ª	1,53 ± 0,7	2,67 ± 0,8	6ª	1,33 ± 0,6	2,61 ± 0,9	7ª	1,22 ± 0,6	2,47 ± 0,9
Mediciones	Intervención	Control	Valor p																										
1ª	1,89 ± 0,7	2,06 ± 0,8	<0,001																										
2ª	1,86 ± 0,8	2,25 ± 0,7																											
3ª	1,78 ± 0,8	2,42 ± 0,8																											
4ª	1,81 ± 0,7	2,53 ± 0,9																											
5ª	1,53 ± 0,7	2,67 ± 0,8																											
6ª	1,33 ± 0,6	2,61 ± 0,9																											
7ª	1,22 ± 0,6	2,47 ± 0,9																											

- *Prevalencia de MO severa (grados 3 y 4):*

Mediciones	Intervención	Control	Valor p
1ª	8 (22,2%)	11 (30,6%)	0,029
2ª	6 (16,7%)	12 (33,3%)	
3ª	5 (13,9%)	14 (47,2%)	
4ª	5 (13,9%)	20 (55,6%)	
5ª	3 (8,3%)	21 (58,3%)	
6ª	1 (2,8%)	19 (52,8%)	
7ª	1 (2,8%)	16 (44,4%)	

** Al igual que en el caso previo, se observa una tendencia ascendente de la prevalencia de MO grave en el grupo control y una **tendencia a la baja en el grupo de intervención** durante las 7 semanas.

- Por otro lado, se demostró que los síntomas relacionados con la deglución, bebida, alimentación, **dolor oral** y **pérdida de peso** resultaron ser estadísticamente inferiores en el grupo de intervención, lo que mejora la **calidad de vida** de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Head and neck cancer; Management; Honey; Radiation-induced mucositis.

Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis.

<u>AUTOR / ES</u>	Karbasizade S, Ghorbani F, Ghasemi Darestani N, Mansouri-Tehrani MM, Kazemi AH.																																		
<u>AÑO / PAÍS</u>	2021, Irán.																																		
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Doble – Ciego.																																		
<u>OBJETIVO</u>	Investigar y comparar los efectos de la Atorvastatina y el enjuague bucal de Aloe Vera en la prevención y tratamiento de la Mucositis Oral en pacientes sometidos a Quimioterapia .																																		
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes (20 – 65 años) con cáncer gástrico o de intestino grueso que fueron tratados con 5 – Fluorouracilo por primera vez.																																		
<u>MUESTRA</u>	120 pacientes, que se dividieron al azar en 3 grupos (40 en cada uno).																																		
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ El <u>grupo 1</u> recibió comprimidos de Atorvastatina de 10 mg diarios hasta 2 semanas después de las sesiones de Quimioterapia + un enjuague bucal de placebo (que tenía el mismo olor y sabor del colutorio de Aloe Vera). ❖ El <u>grupo 2</u> recibió un enjuague bucal de Aloe Vera que contenía un 94,5% de extracto de Aloe Vera, concentrado de pera (5%), aroma de limón (0,4%) y ácido cítrico (0,1%) + comprimidos de placebo compuestos por glucosa (con la misma forma y sabor de los comprimidos de Atorvastatina). ❖ El <u>grupo 3</u> recibió un enjuague bucal de placebo y comprimidos de placebo hasta 2 semanas después de la Quimioterapia. ❖ Los pacientes fueron examinados cada 2 días para detectar cualquier presentación clínica de MO. Tanto los participantes como los investigadores desconocían los grupos de pacientes y el tipo de fármacos administrados. La gravedad de la MO se evaluó mediante los Índices de la OMS. 																																		
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p>- <i>Comparación de la MO entre los grupos del Aloe Vera y placebo:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Grupo 2 (Aloe Vera)</th> <th>Grupo 3 (placebo)</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>39 (97,5%)</td> <td>20 (50%)</td> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">0,042</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1 (2,5%)</td> <td>10 (25%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>7 (17,5%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>3 (7,5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- <i>Comparación de la MO entre los grupos de la Atorvastatina y Aloe Vera:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Grupo 1 (Atorvastatina)</th> <th>Grupo 2 (Aloe Vera)</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>21 (52,5%)</td> <td>39 (97,5%)</td> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">0,036</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9 (22,5%)</td> <td>1 (2,5%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6 (15%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4 (10%)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>** Los resultados previos indican una mejor condición terapéutica del enjuague bucal de Aloe Vera, respecto a la Atorvastatina y grupo placebo.</p>	Grado de MO	Grupo 2 (Aloe Vera)	Grupo 3 (placebo)	Valor p	1	39 (97,5%)	20 (50%)	0,042	2	1 (2,5%)	10 (25%)	3	-	7 (17,5%)	4	-	3 (7,5%)	Grado de MO	Grupo 1 (Atorvastatina)	Grupo 2 (Aloe Vera)	Valor p	1	21 (52,5%)	39 (97,5%)	0,036	2	9 (22,5%)	1 (2,5%)	3	6 (15%)	-	4	4 (10%)	-
Grado de MO	Grupo 2 (Aloe Vera)	Grupo 3 (placebo)	Valor p																																
1	39 (97,5%)	20 (50%)	0,042																																
2	1 (2,5%)	10 (25%)																																	
3	-	7 (17,5%)																																	
4	-	3 (7,5%)																																	
Grado de MO	Grupo 1 (Atorvastatina)	Grupo 2 (Aloe Vera)	Valor p																																
1	21 (52,5%)	39 (97,5%)	0,036																																
2	9 (22,5%)	1 (2,5%)																																	
3	6 (15%)	-																																	
4	4 (10%)	-																																	
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Mucositis; Atorvastatin; Aloe Vera; Cancer; Chemotherapy.																																		

Efficacy of Aloe Vera gel topical application on Radiation Induced Mucositis in Head and Neck Malignancy: A Double-blind, Randomised Clinical trial in Mumbai, India.

<u>AUTOR / ES</u>	Lakhani R, Kshirsagar AY, Chedha R.																														
<u>AÑO / PAÍS</u>	2017, India.																														
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado (ECA), Doble – Ciego.																														
<u>OBJETIVO</u>	Evaluar la efectividad de la aplicación tópica de un gel de Aloe Vera frente a un gel base en la Mucositis inducida por la Radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.																														
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello diagnosticado histológicamente, sometidos a tratamiento de Radioterapia (58 – 70 Gy) y con una Mucosa Oral sana. Algunas personas recibieron Quimioterapia concomitante.																														
<u>MUESTRA</u>	100 pacientes, que fueron divididos de forma aleatoria en el grupo experimental (A) (n=51) y grupo control (B) (n=49).																														
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los pacientes del <u>grupo experimental</u> recibieron un gel de Aloe Vera al 10%, mientras que las personas del <u>grupo control</u> utilizaron un gel base (sin Aloe Vera). Los dos tubos eran idénticos, salvo por la etiqueta A y B. ❖ En ambos grupos, todos los participantes debían aplicarse una fina capa del gel correspondiente, tres veces / día, a partir del inicio de la Mucositis y continuando a lo largo de todo el curso de la Radioterapia. Se les indicó que no debían ingerir nada durante los 15 minutos posteriores. ❖ La gravedad de la MO se evaluó, semanalmente, con la Escala de la OMS. 																														
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aparición media de MO</td> <td>17,5 ± 2,1</td> <td>16,8 ± 2,0</td> <td>0,043</td> </tr> </tbody> </table> <p>** La aparición de la Mucositis inducida por la Radiación fue más tardía en el grupo experimental en comparación con el grupo control.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Grado de MO</th> <th>Experimental</th> <th>Control</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td rowspan="5">0,000</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>4 (7,8%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>33 (64,7%)</td> <td>10 (20,4%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>14 (27,5%)</td> <td>38 (77,6%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-</td> <td>1 (2,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados revelaron que el grupo experimental tuvo una media más baja en las puntuaciones de severidad de la Mucositis, con un retraso en su progresión y menor dolor durante el curso de la Radioterapia. - Asimismo, en el grupo experimental, se redujo estadísticamente ($p < 0,05$) la necesidad de medicamentos de apoyo y la pérdida de peso, además de obtener mejores puntuaciones en la calidad de vida de los pacientes. 				Experimental	Control	Valor p	Aparición media de MO	17,5 ± 2,1	16,8 ± 2,0	0,043	Grado de MO	Experimental	Control	Valor p	0	-	-	0,000	1	4 (7,8%)	-	2	33 (64,7%)	10 (20,4%)	3	14 (27,5%)	38 (77,6%)	4	-	1 (2,0%)
	Experimental	Control	Valor p																												
Aparición media de MO	17,5 ± 2,1	16,8 ± 2,0	0,043																												
Grado de MO	Experimental	Control	Valor p																												
0	-	-	0,000																												
1	4 (7,8%)	-																													
2	33 (64,7%)	10 (20,4%)																													
3	14 (27,5%)	38 (77,6%)																													
4	-	1 (2,0%)																													
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Aloe Vera; Mucositis; Head and neck malignancy; Radiation induced; Mumbai, India.																														

<i>Impact of honey on radiotherapy – induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis.</i>	
<u>AUTOR / ES</u>	Tian X, Xu L, Liu X, Wang CC, Xie W, Jiménez-Herrera MF, Chen W.
<u>AÑO / PAÍS</u>	2020, China.
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Revisión sistemática de la Literatura y Metaanálisis.
<u>OBJETIVO</u>	Determinar la efectividad y seguridad de la Miel en la prevención y tratamiento de la Mucositis Oral inducida por la Radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento de Radioterapia.
<u>MUESTRA</u>	7 ensayos clínicos que incluyeron un total de 412 pacientes.
<u>INTERVENCIÓN</u>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En el <u>grupo experimental</u>, los artículos incluyen el uso de 20 ml de Miel de planta de té, Miel natural pura, Miel polifloral o Miel de Ziziphus. En la mayoría de ellos, la intervención se realizó 15 minutos antes y después de la Radioterapia y 6 horas más tarde. ❖ En el <u>grupo control</u>, se aplicaron 20 ml de solución salina, 20 ml de gel de lidocaína, enjuague bucal de agua o un protocolo estándar.
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p><i>Incidencia de la MO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos estudios con 120 pacientes informaron de la incidencia de la MO tras el uso de la Miel. Los resultados del metaanálisis revelan que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de la Miel y controles (p=0,18). <p><i>Incidencia de MO severa (grados 3 y 4):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Seis estudios, que incluían a 330 pacientes, informaron de la incidencia de MO grave. Este metaanálisis sugiere que el uso de la Miel fue asociado a una menor incidencia de MO severa (p<0,001). - Del mismo modo, el análisis cualitativo realizado demostró que la incidencia de lesiones graves de MO inducidas por la Radiación fue significativamente menor en el grupo de la Miel, frente a los grupos controles (MO de grado 3 → p=0,016 y MO de grado 4 → p=0,032). <p><i>Eventos adversos relacionados con la Miel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En todos los ensayos seleccionados, no se observaron complicaciones asociadas a la administración de la Miel. - Además de los resultados anteriores, el metaanálisis descubrió que la Miel mantuvo significativamente el peso de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (p<0,001) y disminuyó la incidencia de la interrupción del tratamiento relacionada con la MO (p=0,05).
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Head and neck cancer; Radiotherapy; Oral mucositis; Honey; Meta-analysis.

Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta – analysis.

<u>AUTOR / ES</u>	Lima ICG da S, de Fátima Souto Maior L, Gueiros LAM, Leão JC, Higinio JS, Carvalho AAT.
<u>AÑO / PAÍS</u>	2021, Brasil.
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	Revisión sistemática de la Literatura y Metaanálisis.
<u>OBJETIVO</u>	Analizar la calidad de las pruebas científicas disponibles sobre la eficacia y seguridad de la aplicabilidad clínica de los productos naturales en la prevención y el tratamiento de la Mucositis Oral inducida por la Quimioterapia y/o Radioterapia.
<u>TIPO DE PACIENTE</u>	Pacientes con cáncer sometidos a tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia.
<u>MUESTRA</u>	47 Ensayos clínicos Controlados y Aleatorizados (ECA) que informaron de un total de 3075 participantes. Los estudios clínicos incluidos abarcaban una variedad de 31 tipos de productos naturales.
<u>HALLAZGOS DE INTERÉS</u>	<p><i>Aloe Vera:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de tres ECA con Aloe Vera fueron evaluados, que analizaban cuantitativamente la prevención y/o tratamiento de la MO de moderada a grave inducida por la Quimioterapia y/o Radioterapia, tras el uso de este agente natural. - Los datos obtenidos sustentan el uso favorable del Aloe Vera, con una diferencia significativa entre el grupo de intervención y el placebo (p=0,02). En efecto, la aplicación de esta medida se asoció a una reducción del 22% en la MO. <p><i>Miel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En este metaanálisis, dos estudios fueron analizados con el fin de verificar si la Miel previene y/o trata la MO de moderada a grave. Los resultados refuerzan el efecto beneficioso de la Miel (p<0,0001), pudiendo reducir en un 67% esta patología. - En referencia a los efectos adversos de la Miel, cabe destacar su potencial cariogénico, teniendo en cuenta que los pacientes sometidos a Radioterapia en la región de cabeza y cuello pueden presentar hipofunción de las glándulas salivales, xerostomía y caries inducidas por la radiación. Por consiguiente, es necesario que la terapia con Miel se asocie a una adecuada higiene bucal y control profesional periódico para reducir el riesgo de caries. <p>** Este metaanálisis concluye apoyando el efecto positivo de la Miel y el Aloe Vera en la reducción de la MO en pacientes que reciben terapia contra el cáncer.</p>
<u>PALABRAS CLAVE</u>	Natural products; Oral mucositis; Chemotherapy; Radiotherapy; Systematic review; Meta-analysis.

8.9. ANEXO 9: ÁRBOL CATEGORIAL

